

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARR
BOGOTÁ SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

790
791
Teléfono: (57-1) 347 3611
(57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
(57-1) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.



No. 04-010956- -00010-0000

Fecha: 2009-06-10 11:08:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 123

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.010.956
Asunto : Solicitud de patente para: "COMPUESTOS DE
ALQUILAMIDA N-(3-AMINO-2-HIDROXI-PROPI)
SUSTITUIDOS".
Solicitante : ELAN PHARMACEUTICALS, INC. y PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY
Fecha de solicitud : Febrero 10 de 2004.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 3184 notificado por fijación en lista del 13 de Marzo de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 3184 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

Su Despacho enuncia lo siguiente:

- "Los compuestos de la reivindicación 2 no se encuentran sustentados de la mejor forma en el capítulo descriptivo, esto es, mediante ejemplos".
- "Se sugiere al solicitante realizar una revisión cuidadosa de los compuestos reivindicados para limitar el alcance de su invención a aquellos compuestos que no están revelados en D1".
- "El capítulo reivindicatorio tal y como esta presentado no cumple con el requisito de unidad de invención, pues no se observa con claridad un único concepto inventivo".

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

791
xal

Con el fin de atender la anterior observación y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y descriptivo como sustitutos de los anteriormente presentados. En los nuevos capítulos reivindicatorio y descriptivo, se ha revisado la redacción de los mismos con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

3.1 Capítulo reivindicatorio.

El compuesto N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxiopropil)-4-morfolin-4-il-4-oxobutanamida ha sido eliminado de la reivindicación 2, por cuanto es el único compuesto de la presente solicitud que se encuentra incluido dentro la fórmula genérica X revelada en D3. Así entonces, de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador, el alcance de la invención se ha limitado a aquellos compuestos que no están revelados en D3 y por tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.2 Descripción.

Se han incluido en el capítulo descriptivo, los compuestos divulgados en la reivindicación 2, cumpliendo así con el requisito de sustento descriptivo de acuerdo con el artículo 30. A este respecto, es importante resaltar que dicha modificación no implica una ampliación de la protección por cuanto los compuestos reivindicados en la actual reivindicación 2 se encontraban anteriormente incluidos en la reivindicación 16 de la solicitud inicial y tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes: "Si hay características que están claramente en las reivindicaciones y no en la descripción, se permite que sean incorporadas tal cual a la descripción para dar soporte y así cumplir con los requisitos del Art.30 D486. Esta modificación no supone ampliación siempre y cuando las reivindicaciones iniciales se hubieran presentado con la descripción".

De tal manera que, teniendo en cuenta que en el capítulo reivindicatorio de la solicitud inicial se encontraban incluidos los compuestos divulgados en la actual reivindicación 2, y ahora dichos compuestos se han incorporado en el capítulo descriptivo para dar soporte de acuerdo con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4.Unidad de invención.

Su Despacho concluye que el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de unidad de invención por cuanto no se observa un único concepto inventivo.

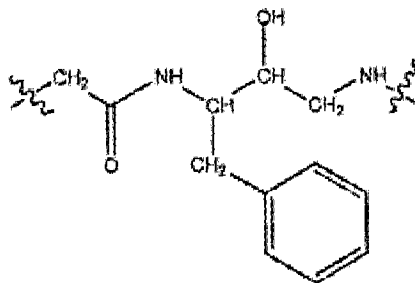
A este respecto, mi representada respetuosamente desea señalar que no comparte la opinión del Señor Examinador. Lo anterior, debido a que los compuestos divulgados en las

¹ IEPÍ, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 65.

¹ Ibidem. Página 43.

792
793

reivindicaciones 1 y 2 contienen una fracción significativa en común correspondiente al grupo N-(4-amino-3-hidroxi-1-fenilbutan-2-il)acetamida que se muestra a continuación:



Adicionalmente, todos los compuestos estan relacionados con compuestos de N- (3-amino-2-hidroxi-propil)-aril-, heteroaril-, cicloalquil- y heterociclicil-alquilamida empleados para el tratamiento de Alzheimer capaces de inhibir la beta-secretasa, una enzima que rompe la proteína precursora amiloide para producir el beta péptido amiloide (A beta), un componente mayor de las placas amiloides encontradas en los cerebros de las personas que sufren el Alzheimer.

De tal manera que, es claro que la presente invención guarda unidad de invención ya que los compuestos reivindicados comparten un concepto inventivo en común (compuestos para el tratamiento del Alzheimer) y los mismos se encuentran relacionados entre sí (fracción en común).

Así entonces, es claro que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y con las anteriores aclaraciones se deben tener superadas las objeciones que por sustento descriptivo y por unidad de invención hizo su Despacho, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 25 y 30 de la Decisión 486.

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional en el capítulo reivindicatorio sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

Su Despacho concluye que la novedad de las reivindicaciones 1 y 3 de la presente solicitud de patente se ve afectada por el documento WO0202512 (D3).

Su despacho enuncia:

- "Teniendo en cuenta que algunos compuestos de la reivindicación 1, se superponen a algunas modalidades del compuesto X de D1, estos no son novedosos, pues ya se conocían en el estado de la técnica. Por consiguiente, el contenido de la reivindicación 1, tal y como esta reivindicada carece de novedad. En esta medida, se sugiere al solicitante realizar una revisión cuidadosa de los compuestos reivindicados para limitar el alcance de su invención a aquellos compuestos que no están revelados en D1".

- "La reivindicación 3 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1. Dicha composición que comprende los compuestos de la

793
204

reivindicación 1, ve afectada su novedad por D1, ya que los compuestos que la caracterizan no parecen ser novedosos y porque en D1 se enseñan composiciones que comprenden compuestos de fórmula X".

Con respecto a que el documento D1 afecta la novedad de la presente solicitud, mi representada desea señalar lo siguiente:

El Examinador afirma que el documento D3 anticipa varios compuestos reivindicados en la presente solicitud de patente. El examinador sustenta su punto de vista indicando que la reivindicación 1 de dicho documento abarca compuestos que se divulgan explícitamente en la presente solicitud de patente. Es decir, que la fórmula genérica X de los compuestos revelados en la anterioridad D1 comprenden compuestos que anticiparían compuestos mencionados en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Sin embargo, mi representada reitera que no puede estar de acuerdo con la metodología adelantada para determinar la novedad de la presente invención. Lo anterior, porque únicamente compuestos específicamente nombrados (con todas las variables identificadas en el mismo documento de la anterioridad y no simples revelaciones genéricas de estos compuestos) pueden afectar la novedad de compuestos reivindicados en una solicitud presentada posteriormente.

En efecto, la materia acá reivindicada se debe tener como novedosa porque indicaciones o formulas generales contenidas en un documento anterior no destruyen la novedad de compuestos específicos debidamente sustentados contenidos en una solicitud de patente posterior, tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes:

*"La descripción de un ejemplo específico destruye la novedad de una reivindicación genérica que incluya esa descripción, pero una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica"*².

Adicionalmente, para obtener los compuestos acá reivindicados a partir de D3, sería necesario seleccionar sustituyentes de más de dos (2) listas de compuestos diferentes, lo cual, también de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, le otorga novedad a la presente invención:

*"Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad"*³.

Así entonces, por las anteriores razones, los compuestos reivindicados en el nuevo pliego reivindicatorio deben considerarse como novedosos frente a D1.

Por otro lado, mi representada desea poner de presente que incluso si la persona versada en el tema fuera capaz de derivar la presente invención en los términos indicados en las actuales reivindicaciones, no existe fundamento alguno que permita concluir que esta persona a partir de las enseñanzas de D3 pudiera obtener los compuestos acá reivindicados. Veamos:

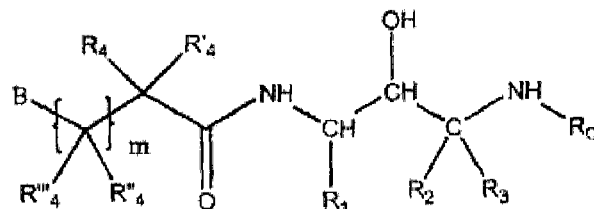
² Ibidem. Página 67.

³ Ibidem. Página 71.

794
795

5.1 Reivindicación 1:

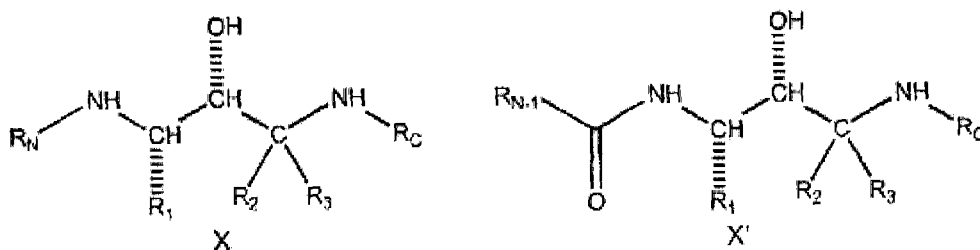
Los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 difieren de aquellos de formula X divulgados en D3 ya que los compuestos acá reivindicados tienen grupos "B" arilo o heteroarilo separados del grupo carbonil amida por lo menos por un átomo de carbono saturado (donde $m=0$) (Ver formula (I)). De modo que, los compuestos de la reivindicación 1 necesariamente son aril-alkil-amidas y heteroaril-alkil-amidas de formula:



Formula (I)

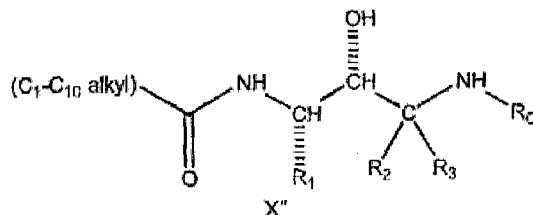
Presente solicitud de patente

En contraste, en los compuestos de formula X revelados en D3, RN significa $\text{RN}-1\text{XN}-$, en donde XN puede ser $\text{CO}-$ obteniendo así compuestos de formula X' donde el grupo $\text{RN}-1$ de la formula X' puede ser arilo o heteroarilo (Ver D3 reivindicación 1, RN grupos (I)(A)(A) y (I)(A)(B)), de tal forma que el grupo $\text{RN}-1$ no puede representar un átomo de carbono saturado entre la carbonil amida y el grupo arilo o heteroarilo.



De modo que, los compuestos de formula X' revelados en D3 no representan aril-alkil-amidas o heteroaril-alkil-amidas tal como las reveladas en la reivindicación 1 de la presente solicitud, es decir, con un átomo de carbono saturado entre la carbonil amida y el grupo arilo o heteroarilo.

Por otro lado, se tiene que cuando RN es $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ alkyl})$, entre los posibles compuestos de formula X'' que se pueden obtener (Ver D3 reivindicación 1, RN grupo (II)), el grupo $(\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ alkyl})$ no puede ser sustituido con un arilo o heteroarilo.



De tal manera que, los compuestos de formula X'' no pueden representar una aril-alkil-amida o heteroaril-alkil-amida como las reveladas en la presente reivindicación 1. Por tanto, es claro que la materia revelada en D3 no anticipa, enseña o sugiere los compuestos divulgados en la

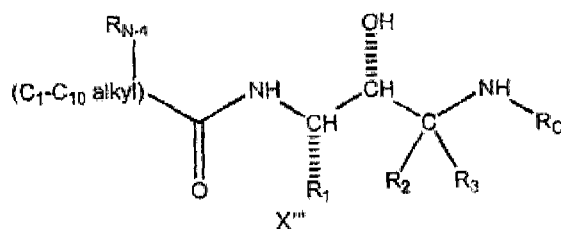
295
7ab

presente solicitud y los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 se deben tener como novedosos e inventivos.

5.2 Reivindicación 2.

Asimismo, con respecto a los compuestos revelados en la reivindicación 2, mi representada desea poner de presente, que a diferencia de los compuestos de formula X revelados en D3, los compuestos revelados en esta reivindicación presentan un grupo heterociclilo o cicloalquilo separados de la carbonil amida por lo menos por un átomo de carbono saturado (donde m=0), tal y como se puede observar en la formula general (I) mencionada anteriormente. En consecuencia, todos los compuestos de la reivindicación 2 son heterociclilo-alquilo-amidas y cicloalquilo-alquilo-amidas.

De otro lado, se tiene que dentro de los posibles compuestos que se pueden obtener a partir de las diferentes sustituciones de los radicales de la formula X, se pueden obtener algunos compuestos heterociclil-alquil-amidas cuando se sustituye el alquilo C1-C10 con un grupo heterociclilo RN-4 como se muestra en la formula_X'''(Ver D3, reivindicación 1, grupo (II)(L)RN):



Sin embargo, en D3 se especifica que el grupo heterociclo RN-4 es seleccionado del grupo que consiste de morfolinil, tiomorfolinil, piperazinil, piperidinil, homomorfolinil, homotiomorfolinil, homotiomorfolinil S-oxido, S,S-dioxido homotiomorfolinil, pirrolinil y pirrodinil donde cada grupo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro de: C1-C6 alquilo (ver reivindicación 1 RN-4) de forma tal que los compuestos heterociclilos de la actual reivindicación 2 no se encuentran incluidos en la definición de RN-4 mencionada anteriormente. Por tanto, los compuestos heterocíclicos en la actual reivindicación 2 no son anticipados por los compuestos heterocíclicos de D3.

Adicionalmente, en D3 el grupo (C1-C10alquilo) de la formula X'' no puede ser sustituido por un cicloalquilo y en consecuencia en D3 las formulas X y X'' no incluyen los compuestos cicloalquilo-alquil-amidas de la presente reivindicación 2. Así entonces, debido a que D3 no incluye los compuestos reivindicados en la reivindicación 2, dicho documento no anticipa la materia divulgada en la misma y por tanto la materia allí revelada se debe tener como novedosa.

5.3 Conclusión.

Finalmente, debido a que D3 no revela o enseña todas las características técnicas esenciales de la invención, tal y como es ahora reivindicada, este documento **no** es una anterioridad válida que pueda afectar su novedad, ya que tal y como lo señala el **Manual Andino de Patentes**: "Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen

796
79x

*anticipaciones del estado de la técnica que contenga explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención*⁴.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.
- Nuevo pliego descriptivo.
- Formulario para modificaciones.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13562-841-003-1
MGMMGMND-151650\WPC13562
No. M-2009-151650\MGM

⁴Ibidem. Página 65.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ELAN PHARMACEUTICALS, INC. y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY. Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de los Estados de California y Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América y 301 Henrieta Street, Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos de América Domicilio: South San Francisco, California, Estados Unidos de América y Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos de América Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.010.956</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

MGM

798
x29

10
~~399~~
800

Compuestos de alquilamida sustituidos N-(3-amino-2-hidroxi-propil)

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/304,525, presentada en Julio 11, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/308,756, presentada en Julio 30, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/341,341, presentada en Diciembre 17, 2001; la solicitud de patente U.S No. 60/341,416, presentada en Diciembre 17, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/344,872, presentada en Diciembre 21, 2001; y la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/380,574, presentada en Diciembre 21, 2001.

15 Antecedentes de la invención.

1. Campo de la invención

La invención se relaciona con compuestos de N- (3-amino-2-hidroxi-propil)-aril-, heteroaril-, cicloalquil- y heterociclicil-alquilamida y tales compuestos que son útiles para el tratamiento de Alzheimer. Más específicamente, la invención se relaciona con tales compuestos que son capaces de inhibir la beta-secretasa, una enzima que rompe la proteína precursora amiloide para producir el beta péptido amiloide (A beta), un componente mayor de las placas amiloides encontradas en los cerebros de las personas que sufren el Alzheimer.

2. Descripción del Arte Relacionado

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad progresiva degenerativa del cerebro principalmente asociada con la edad. La presentación clínica de la AD se caracteriza por la pérdida de la memoria, cognición, razonamiento, juicio, y orientación. A medida que la enfermedad progresa, las habilidades motoras, sensoriales y lingüísticas también son afectadas hasta que existe un deterioro o empeoramiento de las funciones cognitivas múltiples. Estas pérdidas cognitivas ocurren gradualmente, pero típicamente conllevan a un deterioro severo y muerte eventual en el rango de cuatro a doce años.

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por dos observaciones patológicas en el cerebro: Marañas neurofibrilares y placas beta amiloide (o neuríticas), que comprenden predominantemente un agregado de un fragmento de péptido conocido como A beta. Los individuos con AD exhiben depósitos característicos de beta-amiloide en el cerebro (placas de beta amiloide) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta amiloide) lo mismo que marañas neurofibrilares. Las marañas neurofibrilares ocurren no solamente en la enfermedad de Alzheimer sino también en otros desórdenes inducidos por demencia. En la autopsia gran número de estas lesiones se encuentran generalmente en las áreas del cerebro humano importantes para la memoria y el conocimiento.

Números más pequeños de estas lesiones en una distribución anatómica mas restringida se encuentran en los cerebros de los humanos de mayor edad que no sufren de un AD clínico. Las placas amiloidogénicas y la angiopatía vascular amiloide también caracteriza el cerebro de los individuos con trisomía 21 (Síndrome

1800
801

de Down), hemorragia cerebral hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés (HCHWA-D), y otros desórdenes neurodegenerativos. La Beta-amiloide es un rasgo que define el AD, y se cree ahora que es el precursor causativo en el desarrollo de la enfermedad. La deposición de A beta en áreas del cerebro responsable por las actividades cognitivas es un factor principal en el desarrollo de AD. Las placas Beta-amiloides están predominantemente compuestas del péptido amiloide beta (A beta, también algunas veces designado como betaA4). Un péptido beta es derivado por proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP) y comprende entre 39-42 aminoácidos. Las diversas proteasas llamadas secretasas están involucradas en el procesamiento del APP.

El rompimiento del APP en el terminal-N del péptido A beta por la beta-secretasa y el terminal-c por una o mas gama-secretasas constituye un trayecto o camino beta-amiloidogénico, es decir el trayecto por el cual el A beta se forma. El rompimiento del APP por el Alfa-secretasa produce alfa-sAPP, una forma secretada de APP que no resulta en la formación de de placa beta-amiloide. Este trayecto alterno precede la formación del péptido A beta. Una descripción de los fragmentos procesadores proteolíticos del APP se encuentra, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5, 441,870; 5, 721, 130; y 5, 942, 400.

Una proteasa de aspartilo ha sido identificada como la enzima responsable por el procesamiento del APP y el rompimiento del beta-secretasa. La enzima beta-secretasa ha sido descrita usando una nomenclatura variada, incluyendo BACE, Asp, y Memapsina. Ver, por ejemplo Sindha et al., 1999, *Nature* 402:537-554 (p501) y la solicitud PCT publicada W00/17369.

Diversas líneas de evidencia indican que la deposición progresiva cerebral del péptido beta-amiloide (A beta) juega un papel seminal en la patogénesis del AD y puede preceder los síntomas cognitivos por años o décadas. Ver, por ejemplo, Selkoe, 1991, *Neuron* 6:487. La liberación de A beta de las células neuronales crecidas en cultivo y en la presencia de A beta en un fluido cerebroespinal (CSF) tanto de individuos normales como en pacientes con AD ha sido demostrada. Ver, por ejemplo, Seubert et al., 1992, *Nature* 359:325-327.

Se ha propuesto que el péptido A beta se acumula como un resultado del procesamiento del APP por la beta-secretasa, de este modo la inhibición de esta actividad de la enzima es deseable para el tratamiento del AD. El procesamiento in vivo del APP en el sitio de rompimiento de la beta-secretasa se piensa que es una etapa de paso limitado en la producción de A beta, y por lo tanto es un objetivo terapéutico para el tratamiento del AD. Ver por ejemplo, Sabbagh, m., et al., 1997, *Alz. Dis. Rev.* 3, 1-19.

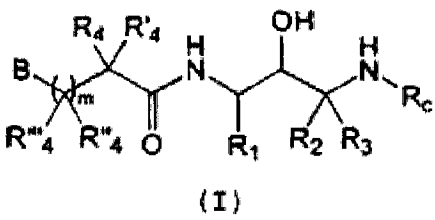
Ratones destruidos por BACE1 fallaron en producir A beta, y presentaron un fenotipo normal. Cuando se cruzaron con ratones transgénicos que sobre expresaban APP, la progenie mostró cantidades reducidas de A beta en los extractos de cerebro en comparación a los animales de control (Luo et al., 2001 *Nature Neuroscience* 4:231-232). Esta evidencia soporta adicionalmente la propuesta de que la inhibición de la actividad de beta-secretasa y la reducción de A beta en el cerebro suministra un método terapéutico para el tratamiento de AD y de otros desórdenes por beta-amiloide.

Al momento no hay tratamientos efectivos para detener, prevenir, o
reversar la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, existe una
necesidad urgente de agentes farmacéuticos capaces de ralentizar
el progreso de la enfermedad de Alzheimer y/o prevenirla en primer
lugar.

Los compuestos que son inhibidores efectivos de beta-secretasa,
que inhiben el rompimiento de la APP mediada por beta-secretasa,
que son inhibidores efectivos de la producción de A beta, y/o son
efectivos para reducir los depósitos o placas beta amiloide, son
necesarios para el tratamiento y prevención de la enfermedad
caracterizada por depósitos beta amiloides, tales como la AD.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención suministra compuestos de fórmula (I):



En donde

m es 0 - 5;

B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos,
tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R₆, R'₆,
R''₆ y R'''₆, o

B es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido
con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho grupos
independientemente seleccionados de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b},
R'''_{6a} y R'''_{6b};

R₄ y R'₄ independientemente son H, -NRR', -SR, -CN, -OCF₃, -CF₃, -
CONRR', -CO₂R, -SO₂NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -
N(R)(SO₂R'), -SO₂R, -C(=O)R, -NO₂, halógeno, arilo-(CH₂)₀₋₄,
heteroarilo-(CH₂)₀₋₄, o

alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₇ o alquinilo C₂-C₇, cada uno de los
cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos
seleccionados de -NRR', -SR, -CN, -OCF₃, -CF₃, -CONRR', -CO₂R, -
SO₂NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO₂R'), -SO₂R, -
C(=O)R, -NO₂, halógeno, -arilo (CH₂)₀₋₄, y heteroarilo (CH₂)₀₋₄, o

R₄ y R'₄ juntos son oxo;

R''₄ y R'''₄ independientemente son H, -OR, -NRR', -SR, -CN, -OCF₃, -
CF₃, -CONRR', -CO₂R, -SO₂NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -
N(R)(SO₂R'), -SO₂R, -C(=O)R, -NO₂, halógeno, arilo (CH₂)₀₋₄,
heteroarilo (CH₂)₀₋₄, o

alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₇ o alquinilo C₂-C₇, cada uno de los
cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos
seleccionados de -OR, -NRR', -SR, -CN, -OCF₃, -CF₃, CONRR', -CO₂R, -
SO₂NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO₂R'), -SO₂R, -
C(=O)R, -NO₂, halógeno, arilo (CH₂)₀₋₄, y heteroarilo (CH₂)₀₋₄, o

842
803

R''₄ y R'''₄ juntos son oxo;

R y R' independientemente son -H, alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)₀₋₄-R_{arilo}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroarilo}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heterociclilo}, o

5 alquenilo C₂-C₇ o alquinilo C₂-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C₁-C₆, o

10 -(CH₂)₀₋₄- cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C₁-C₆;

15 R₁ es -(CH₂)₁₋₂-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₆), o

20 alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino y -OC(=O)-mono- o dialquilamino, o

25 alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino, o

30 arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil-arilo C₁-C₆, alquil-heteroarilo C₁-C₆, o alquil-heterociclilo C₁-C₆, en donde las porciones de anillo de cada uno están opcionalmente sustituidas con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -NR₁₀₅R'₁₀₅, -CO₂R, -N(R)COR', o -N(R)SO₂R', -C(=O)-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-amino, -SO₂-mono o dialquilamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono o dialquilamino, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), o

35 alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, o

40 cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, alquilo C₁-C₆ y mono y mono- o dialquilamino, o

45 alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino y alquilo C₁-C₃, o

50 alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀ cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, alquilo C₁-C₃ y mono- o dialquilamino; y el grupo heterociclilo está además opcionalmente sustituido con oxo;

55 R₆, R'₆, R''₆, R'''₆, R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a}, y R'''_{6b} independientemente son -OR, -NO₂, halógeno, -CO₂R, -C≡N, -NRR', -SR, -SO₂R, -C(=O)R, -OCF₃, -CF₃, -CONRR', -SO₂NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO₂R'), -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₇R'₇, -(CH₂)₀₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-CONRR', -(CH₂)₀₋₄-CO-(alquilo C₁-C₁₂), -(CH₂)₀₋₄-CO-(alquenilo C₂-C₁₂), -(CH₂)₀₋₄-CO-(alquinilo C₂-C₁₂), -(CH₂)₀₋₄-CO-

cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterociclico}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterociclico}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(alquilo\ C_1-C_8)$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(alquilo\ C_1-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(cicloalquilo\ C_3-C_7)$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\ o\ R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{arilo})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$,
10 cicloalquilo C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\ o\ R_{11})-SO_2-R_7$, o $-(CH_2)_{0-4}-cicloalquilo\ C_3-C_7$, o

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de $alquilo\ C_1-C_6$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OR$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CO_2R$, $-C\equiv N$, $-NRR'$, $-SR$, $-SO_2R$, $-C(=O)R$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CONRR'$, $-SO_2NRR'$, $-O-P(=O)(OR)(OR')$, $-N(R)(COR')$, $-N(R)(SO_2R')$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alquilo\ C_1-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alqueno\ C_2-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alquino\ C_2-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(cicloalquilo\ C_3-C_7)$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$,
20 $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterociclico}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterociclico}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(alquilo\ C_1-C_8)$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(alquilo\ C_1-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(cicloalquilo\ C_3-C_7)$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H\ o\ R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\ o\ R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{arilo})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$,
25 cicloalquilo C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\ o\ R_{11})-SO_2-R_7$, o $-(CH_2)_{0-4}-cicloalquilo\ C_3-C_7$, o

30 alqueno C_2-C_7 o alquino C_2-C_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno o $-OH$, o

35 alqueno C_2-C_7 o alquino C_2-C_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, $alquilo\ C_1-C_3$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $alcoxi\ C_1-C_3$, $amino$, y $mono-$ o $dialquilamino$, o

40 $-(CH_2)_{0-4}-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, en donde la porción $alquilo$ está opcionalmente sustituida con uno, dos, tres, cuatro, o cinco de halógeno, o

45 cualquiera de dos de R_{6a} , R_{6b} , R'_{6a} , R'_{6b} , R''_{6a} , R''_{6b} , R'''_{6a} y R'''_{6b} juntos son oxo;

R_7 y R'_7 son iguales o diferentes y representan $-H$, $cicloalquilo\ -C_3-C_7$, $-(alquilo\ C_1-C_2)-(cicloalquilo\ C_3-C_7)$, $-(alquilo\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_3)$, $alqueno\ -C_2-C_6$, $alquino\ -C_2-C_6$, $cadena\ alquilo\ -C_1-C_6$ con un enlace doble y un triple enlace, o $alquilo\ -C_1-C_6$ opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-NH_2$; o; $alquilo\ -C_1-C_6$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno; o

55 $heterociclico$ opcionalmente sustituido con halógeno, $amino$, $mono-$ o $dialquilamino$, $-OH$, $-C\equiv N$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-$ $alquilo\ C_1-C_6$, $-SO_2-N(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-SO_2-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-$ $alquilo\ C_1-C_6$, oxo y $-CO-N(alquilo\ C_1-C_6)_2$; o

60 $alquilo\ C_1-C_6$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos

804
805

- independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 5 alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 10 alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;
- 15 arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, $-C\equiv N$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, $-SO_2-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, y $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$; o
- 20 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 25 alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 30 alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;
- 35 R_{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 ;
- R_{11} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-2}-R_{\text{arilo}}$, o $-(CH_2)_{0-2}-R_{\text{heteroarilo}}$;
- 40 R_{arilo} es arilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, $-C\equiv N$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo C_1-C_6 , $-SO_2-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH$ -alquilo C_1-C_6 , o $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$; o
- 45 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 50 alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o
- 55 alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;
- $R_{\text{heteroarilo}}$ es heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, $-C\equiv N$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo C_1-C_6 , $-SO_2-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, o $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$; o
- 60 Alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , amino, y mono- o dialquilamino; o

805
806

- alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 5 alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;
- 10 R_{heterociclilo} es heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH alquilo -C₁-C₆, -SO₂-N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, =O o -CO-N(alquilo C₁-C₆)₂; o
- 15 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 20 alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 25 alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;
- 30 R₂ es
-H; o (CH₂)₀₋₄-R_{arilo} y -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroarilo}; o
- 35 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 40 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o -(CH₂)₀₋₄-cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino;
- 45 R₃ es -H, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, -(CH₂)₀₋₄-R_{arilo}, o -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroarilo}; o
- 50 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 55 -(CH₂)₀₋₄-cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, amino, y mono- o dialquilamino; o
- 60 R₂ y R₃ tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos forman un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de carbono, en donde un átomo es opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de -O-, -S-, SO₂-, y -NR₈-;
- 60 R_c es hidrógeno, arilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, heteroarilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, heterociclilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, arilo-heteroarilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, arilo-heterociclilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, arilo-arilo -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄, heteroarilo-

200
802

arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo - heterociclilo $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$,
heteroarilo-heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo -heteroarilo
 $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo-heterociclilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$,
heterociclilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}-CO-N-(R_{255})_2-$
5 $CH(arilo)_2-CH(heteroarilo)_2$, $-CH(heterociclilo)_2-$
 $CH(arilo)(heteroarilo)$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-arilo$, $-$
 $(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-heteroarilo$, $-CH(-arilo)$ o $-$
heteroarilo)-CO-O(alquilo C_1-C_4), $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-fenil-NO_2$,
10 (alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-$
 $(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos
independientemente seleccionados del grupo que consiste de R_{205} , $-$
15 $OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}(alquilo C_1-C_6)$, $-SH$, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-$
 $C=ONR_{235}R_{240}$, y $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, o

$-(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo $-(C_3-C_8)$ en donde el cicloalquilo está
opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente
20 seleccionados del grupo que consiste de $R_{205}-CO_2H$, y $-CO_2-(alquilo$
 $C_1-C_4)$, o

anillo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo fusionado a
arilo, heteroarilo, o heterociclilo en donde uno, dos o tres
25 carbonos del ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo están
opcionalmente reemplazados con un heteroátomo independientemente
seleccionado de NH, NR_{215} , O, o $S(=O)_{0-2}$, y en donde el grupo
ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo puede estar
opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son
30 independientemente R_{205} , $=O$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, o $-SO_2-(alquilo C_1-C_4)$, o

alqueno C_2-C_{10} o alquino C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205} , en donde cada
arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3
35 R_{200} , y en donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido
con 1, 2, 3, o 4 R_{210} ;

R_{200} en cada ocurrencia se selecciona independientemente de $-OH$, $-$
 NO_2 , halógeno, $-CO_2H$, $C\equiv N$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alquilo$
40 $C_1-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alqueno C_2-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(alquino C_2-$
 $C_2)$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(cicloalquilo C_3-C_7)$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-arilo$, $-(CH_2)_{0-4}-$
 $CO-heteroarilo$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-heterociclilo$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-$
 $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(alquilo C_1-C_8)$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$
45 $(alquilo C_1-C_{12})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7)$ $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o
 $R_{215})-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$,
 $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{215})-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$
 $(alquilo C_1-C_6)$, $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-$
 $(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-$
50 $(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(alquilo C_1-C_6$ opcionalmente sustituido
con 1, 2, 3, o 5 $-F$), cicloalquilo C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-SO_2-$
 R_{220} , $-(CH_2)_{0-4}$ -cicloalquilo C_3-C_7 , o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205} , o

55 alqueno C_2-C_{10} o alquino C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_{205} , en donde

los grupos arilo y heteroarilo en cada ocurrencia están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son
60 independientemente R_{205} , R_{210} , o

807
808

alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} , R_{210} , y en donde

5 el grupo heterociclilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{210} ;

R_{205} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6 , halógeno, $-OH$, $-O$ -fenilo, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6) o N -(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6);

10

R_{210} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alojen, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-NR_{220}R_{225}$, OH , $C\equiv N$, $-CO$ -(alquilo C_1-C_4), $SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_4), $=O$, o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205} ;

15

R_{215} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_{0-2}$ -(arilo), alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}$ -(heteroarilo), $-(CH_2)_{0-2}$ -(heterociclilo), en donde

20

El grupo arilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210} , y en donde

25

Los grupos heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 R_{210} ;

30

R_{220} y R_{225} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de $-H$, cicloalquilo $-C_3-C_7$, $-(alquilo C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7)$, $-(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3)$, $-alqueno C_2-C_6$, alquino C_2-C_6 , alquilo $-C_1-C_6$ de cadena con un enlace doble y un enlace triple, $-arilo$, $-heteroarilo$, y $-heterociclilo$, o

35

alquilo $-C_1-C_{10}$ opcionalmente sustituido con $-OH$, $-NH_2$ o halógeno, en donde

40

los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R_{270}

R_{235} y R_{240} en cada ocurrencia son independientemente H , o alquilo C_1-C_6 ;

45

R_{245} y R_{250} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de $-H$, alquilo C_1-C_4 , alquilarilo C_1-C_4 , alquilheteroarilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-(CH_2)_{0-4}$ -cicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , y fenilo; o

50

R_{245} y R_{250} son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos para formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, y $-NR_{220}-$;

55

R_{255} y R_{260} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de $-H$, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}$ -(alquilo C_1-C_6), $-(alquilo C_1-C_4)-arilo$, $-(alquilo C_1-C_4)-heteroarilo$, $-(alquilo C_1-C_4)-heterociclilo$, $-arilo$, $-heteroarilo$, $-heterociclilo$, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}-arilo$, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}-heteroarilo$, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ heterociclilo, o

60

alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}$ -
cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205} , en donde

5 cada arilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3
grupos que son independientemente R_{205} , R_{210} , o

10 alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son
independientemente R_{205} o R_{210} , y en donde

cada heterocicclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4
 R_{210} ;

15 R_{265} en cada ocurrencia es independientemente -O-, -S- o -N(alquilo
 C_1-C_6)-;

20 R_{270} en cada ocurrencia es independientemente R_{205} , halógeno alcoxi
 C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , NR_{235} R_{240} , -OH, -C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), -
 $SO_2-NR_{235}R_{240}$, -CO- $NR_{235}R_{240}$, - SO_2 -(alquilo C_1-C_4), =O, o

25 Alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}$ -
cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales es opcionalmente
sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205} ;

Entre los compuestos de formula (I) se encuentran incluidos los
siguientes compuestos específicos:

30 clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-
il)acetamida;

35 clorhidrato 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

40 N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-
oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-
yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-
yodobencil)amino]propil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-
yodobencil)amino]propil}-2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

55 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}-2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-
yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxo-4-propilpiperazin-1-
il)acetamida;

60

- 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-(4-yodobutil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;
- 15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3S)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3S)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 40 2-[(3R)-4-butil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)acetamida;
- 45 2-[(3S)-4-butil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)-2-[(3R)-3-etil-4-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;
- 55 2-[(3R)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)acetamida;
- 60 2-[(3S)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil)acetamida;

- yodobencil) amino]propil}-2-[(3S)-3-etil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 2-[(3R)-4-butil-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}acetamida;
- 2-[(3S)-4-butil-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}acetamida;
- 10 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}-2-[(3R)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}-2-[(3S)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 2-[(3R)-4-butil-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}acetamida;
- 20 2-[(3S)-4-butil-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil}acetamida;
- 25 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(4-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;
- 2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida;
- 35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(2,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;
- 40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[(3R)-3,4-dimetil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[(3S)-3,4-dimetil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[(3R)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[(3S)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 55 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[(3R)-3-metil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 60 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-

- hidroxipropil}-2-[(3S)-3-metil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 2-[(3R)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 10 2-[(3S)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 15 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-[(3R)-3-etil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 20 2-[(3R)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 25 2-[(3S)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 30 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-[(3S)-3-etil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 35 2-[(3R)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 40 2-[(3S)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida;
- 45 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-[(3S)-3-isopropil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-[(3R)-4-etil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 55 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-(3S)-4-etil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 60 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-[(3R)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(3S)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 2-[(3R)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 10 2-[(3S)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;
- 2-[(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 25 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(5R)-4,5-dimetil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(5S)-4,5-dimetil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(SR)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(5S)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(5R)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[(5S)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 50 2-[(5R)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 55 2-[(5S)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 60 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

813
814

- hidroxipropil}-2-[(5R)-5-etil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 5 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-etil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 10 2-[(5R)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 15 2-[(5S)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 20 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-etil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 25 2-[(5R)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 30 2-[(5S)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 35 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-isopropil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 40 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-isopropil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 45 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 55 2-[(5R)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 60 2-[(5S)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 60 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

84
813

- hidroxipropil}-2-(4-metil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(4-etil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(3,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;
- 10 2-(4-butil-3,5-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(3,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;
- 15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(4-isobutil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-2-(1,1-dioxotiolan-2-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-4-oxo-4-[4-bencil(1,4-diazaperhidroepinil)]butanamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-4-(1-oxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))butanamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-2-(1,1-dioxotiolan-3-il)acetamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-2-(1,3-dioxo(4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-il))butanamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(3-yodofenil)metil]amino)propil)-2-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-[(propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;
- 50 N-((2S,1R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-[(propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;
- 55 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida clorhidrato;
- 2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida clorhidrato;
- 60 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-

85
86

- 3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida dihidrocloruro;
(2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
5 hidroxiopropil}propanamida;
2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
10 2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-
3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida;
N-{(1S,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
20 hidroxiopropil}-2-(3-oxociclohexil)acetamida;
N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;
25 (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;
N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;
30 (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;
N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
35 hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-
(metiltio)butanamida;
(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-
40 (metiltio)butanamida;
2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-
3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
45 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}hexanamida;
(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
50 hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-4-
(metiltio)butanamida;
(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]hexanamida;
55 (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]pentanamida;
(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
60 hidroxiopropil}-4-(metiltio)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)butanamida;

816
817

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)hexanamida;

5 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)pentanamida;

10 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-
{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxi-propil)hexanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

15 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;

20 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida; y

25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida.

La invención también suministra intermedios y métodos útiles para preparar los compuestos de fórmula X.

30 La invención suministra además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula X.

35 La presente invención también suministra el uso de un compuesto de fórmula (X) y sales aceptables farmacéuticamente de estas para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también suministra un método para tratar un paciente que tiene enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades que pueden ser tratadas mediante la actividad de beta-secretasa.

40

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

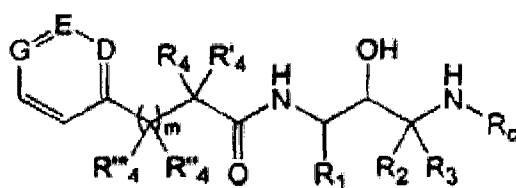
45 Los compuestos que acompañan la presente invención son aquellos descritos por la fórmula general (I) establecida anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables y prodrugs de ella.

50 En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) tienen sinestereoquímica.

En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) tienen antiestereoquímica.

55 La invención también suministra intermedios y métodos útiles para preparar los compuestos de fórmula I.

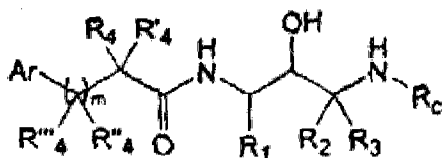
En una modalidad, el compuesto tiene fórmula (Ia):



(Ia)

En donde m, R₁, R₂, R₃, R'₄, R''₄, R'''₄ y R_c son como se definió anteriormente para (II y D, E y G independientemente representan N, N⁺-O⁻ o CR₆ en donde R₆ es como se definió anteriormente para (I), siempre que no más de dos de D, E y G sean N y no más de uno de D, E, y G sean N⁺-O⁻. El anillo aromático que contiene D, E, y G también puede ser sustituido opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados de R₆, R'₆, R''₆, R'''₆, según se definieron anteriormente para (I). Los compuestos preferidos para la fórmula (Ia) son aquellos en donde D, E y G son CR₆; R₂ y R₃ son hidrógeno; R₁ es -alquilo con 1 a 3 carbonos - arilo, el arilo es sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno; y R_c es -alquilo C₁-C₃-arilo, y el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo C₁-C₆. Compuestos más preferidos de fórmula (Ia) son aquellos en donde m es 0; R₄ y R'₄ son hidrógeno; R₁ es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con uno o dos subgrupos independientemente seleccionados de halógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno; R_c es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo C₁-C₆.

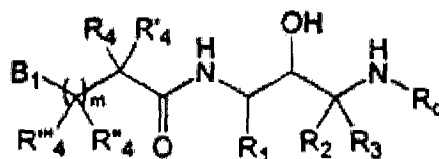
En otra modalidad, el compuesto tiene una fórmula de (Ib):



(Ib)

En donde m, R₁, R₂, R₃, R₄, R'₄, R''₄, R'''₄ y R_c son según se definió anteriormente para (I) y Ar es un sistema anillado aromático diferente del anillo aromático contenido en D, E y G de formula(Ia) anterior, y es sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R₆, R'₆, R''₆, R'''₆, según se definió anteriormente para (I); en donde Ar se selecciona de 1,1-dióxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3,4-dihidronaftalen-1-ilo, 1H-indol-1-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 2-oxo-1, 3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilo, [1,2,4]triazolo [4,3-alpirimidin-3-ilo, 2H-tetraazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 1H-tetraazol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-ilo, 1H-indol-3-ilo, benzotien-4-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-ilo, 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2H-1,2,3-benzotriazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-

triazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 2-furilo, 4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-ilo, 1H-indol-2-il 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, dibenzo[b,d]furan-2-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il y 3-oxo-2,1-benzisotiazol-1(3H)-il. Los compuestos preferidos de fórmula (Ib) son aquellos en donde R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es alquiló-arilo $-C_1-C_3$, el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y R_c es hidroxí alquiló-arilo C_1-C_6 , alquiló-arilo $-C_1-C_3$, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo C_1-C_6 . Compuestos mas preferidos de la fórmula (Ib) son aquellos en donde m es 0, R_4 y R'_4 son hidrógeno; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_c es fenil metilo en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo C_1-C_6 . En una modalidad, el compuesto tiene fórmula (Ic):

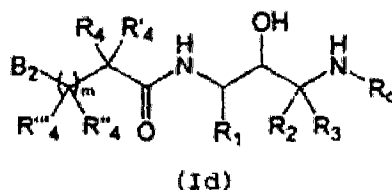


(Ic)

En donde m, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 , R''_4 , R'''_4 y R_c son como se definio anteriormente para (I) y B_1 es seleccionado de piperazin-1-ilo, piperidina-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-ilo, 3-azabicyclo[3.2.2] nonan-3-ilo, 1,4-diazaperhidroepin-1-ilo, 1,4-tiazaperhidroin-1-ilo, tiolan-3-ilo, tiolan-2-il e imidazolidin-1-ilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente hasta con ocho grupos seleccionados de R_6 , R_{6a} , R'_6 , R'_{6a} , R''_6 , R''_{6a} , R'''_6 y R'''_{6a} . los compuestos preferidos de la fórmula (Ic) son aquellos en donde B_1 es piperazin-1-il o piperidina-4-ilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C_1-C_6 ; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es - alquilo-arilo C_1-C_3 , el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y R_c es alquilo-arilo $-C_1-C_3$, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo $-C_1-C_6$. con los compuestos mas preferidos de la fórmula (Ic) son aquellos en donde m es 0; R_4 y R'_4 son hidrógeno; B_1 es piperazin-1-il o piperidina-4-ilo, cada una de las cuales es sustituida opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C_1-C_6 ; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado de halógeno; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_c es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo- C_1-C_6 .

En otra modalidad, el compuesto tiene una fórmula de (Id):

819
78 620



(Id)

En donde m, R₁, R₂, R₃, R₄, R'₄, R''₄, R'''₄ y R_c son según se definió anteriormente para (I) y B₂ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta ocho grupos seleccionados de R₆, R_{6a}, R'₆, R'_{6a}, R''₆, R''_{6a}, R'''₆ y R'''_{6a}. los compuestos preferidos de (Id) son aquellos en donde B₂ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C₁-C₆ al; R₂ y R₃ son hidrógeno; R₁ es alquilo-arilo -C₁-C₃, el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógenos; R_c es-alquilo-arilo C₁-C₃, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o -alquilo C₁-C₆. Los compuestos mas preferidos de fórmula (Id) son aquellos en donde m es 0; R₄ y R'₄ son hidrógeno; B₂ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con oxo y alquilo C₁-C₆; R₁ es fenilmetilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógenos; R₂ y R₃ son hidrógeno; y R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o -alquilo-C₁-C₆.

La presente invención también incluye un método para tratar un paciente que tiene, o para impedir a un paciente que tenga, una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer para ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con deterioro suave cognitivo (MCI) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en aquellos en quienes progresaría MCI a AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Holandés, para tratar angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias lobares recurrentes y únicas, para tratar las demencias frontotemporales con Parkinsonismo (FTDP), para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen vascular mezclado y degenerativo, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con palsy supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, o la enfermedad del tipo de cuerpo Lewy difuso y quien en necesidad de tal tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es el deterioro cognitivo suave.

820
821

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es el síndrome de Down.

5 En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la angiopatía cerebral amiloide.

10

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es FTDP.

15 En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la demencia degenerativa.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer del tipo de cuerpo Lewy difuso.

20

En una modalidad, este método de tratamiento puede tratar una enfermedad existente.

25 En una modalidad, este método de tratamiento puede impedir que se desarrolle una enfermedad.

30 En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas: para administración oral entre cerca de 0,1 mg/día a cerca de 1.000 mg/día; para parenteral, sublingual, intranasal, o administración intratecal entre cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/día; para administración de implantes entre cerca de 0,5 mg/día a cerca de 50 mg/día; para administración tópica entre cerca de 0,5 mg/día a cerca de 200 mg/día; para administración retal entre cerca de 0,5 mg a cerca de 500 mg.

40 En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas: para administración oral entre cerca de 1 mg/día a cerca de 100 mg/día; y para administración parenteral entre cerca de 5 a cerca de 50 mg diarios.

45 En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas para administración oral entre cerca de 5 mg/día a cerca de 50 mg/día.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica que incluye una amina sustituida de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

50

La presente invención también incluye el uso de una amina sustituida de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables

821
822

de la misma para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un paciente que tiene, o para impedir que un paciente obtenga, una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, para ayudar a
5 impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con deterioro cognitivo suave (MCI) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad Alzheimer en aquellos en quienes progresaría de MCI a AD, para
10 tratar el síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Holandés, para tratar la angiopatía cerebral amiloide y para impedir sus consecuencias potenciales, por ejemplo hemorragias lobares únicas o recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo,
15 demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la palsia supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical, la enfermedad de Alzheimer del tipo cuerpo Lewy difuso y para quienes estén en necesidad de tales tratamientos.

20

En una modalidad, el uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

25

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer.

30

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es deterioro cognitivo suave.

35

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es el síndrome Down.

40

En una modalidad, el uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis del tipo Holandés.

45

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es angiopatía cerebral amiloide.

50

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es demencia degenerativa.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer del tipo cuerpo de Lewy difuso.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida emplea una sal farmacéuticamente aceptablemente seleccionada del grupo que

872
873

5 consiste de sales de los ácidos clorhídrico, hidrobromico, hidroyódico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, TFA, metanosulfónico, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en donde n es 0 a 4, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es como se definió anteriormente, $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, y fenil -COOH.

10 La presente invención también incluyen métodos para inhibir la actividad de la beta-secretasa, para inhibir el rompimiento de la proteína precursora de amiloide (APP), en una mezcla de reacción, en un sitio entre Met596 y Asp597, numerado para el isotipo del amino ácido APP-695, o en un sitio correspondiente de un isotipo o mutante del mismo; para inhibir la producción del péptido amiloide beta (A beta) en una célula; para inhibir la producción de la placa beta-amiloide en un animal; y para tratar o impedir una enfermedad caracterizada por depósitos de beta-amiloide en el cerebro que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una amina sustituida de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

20 La presente invención también incluye un método para inhibir la actividad beta-secretasa, incluyendo exponer dicha beta-secretasa a una cantidad efectiva inhibitoria de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Preferiblemente, este método emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de menos de 50 micromolar.

30 Este método mas preferiblemente emplea un compuesto que inhibe el 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 10 micro molar o menos.

35 Este método aun más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad del enzima a una concentración de 1 micromolar o menos.

40 En una modalidad particular, este método emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad del enzima a una concentración de 10 nanomolar o menos.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretase a dicho compuesto in Vitro.

45 En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretase a dicho compuesto en una célula.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretasa a dicho compuesto en una célula en un animal.

50 En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretasa a dicho compuesto en un humano.

823
829

La presente invención también incluye un método para inhibir el rompimiento de la proteína amiloide precursora (APP), en una mezcla de reacción, en un sitio entre Met596 y Asp597, numerado para el isotipo del amino ácido APP-695; o en un sitio correspondiente de un isotipo o mutante del mismo, incluyendo exponer dicha mezcla de reacción a una cantidad e inhibitoria mente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este método emplea un sitio de rompimiento: entre Met652 y asp653, numerado para el isotipo APP-751; entre Met 671 y Asp 672, numerado para el isotipo APP-770; entre Leu596 y Asp597 de la mutación sueca APP-695; entre Leu652 y Asp653 de la mutación sueca APP-751; o entre Leu671 y Asp672 de la mutación sueca APP-770.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción in Vitro.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula animal.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula humana.

La presente invención también incluyen un método para inhibir la producción del péptido amiloide beta (A beta) en una célula, incluyendo administrar a dicha célula una cantidad inhibitoriamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este método incluye administrarlo a un animal.

En una modalidad este método incluye administrarlo a un humano.

La presente invención también incluye un método para inhibir la producción de la placa beta-amiloide en un animal, incluyendo administrar a dicho animal una cantidad inhibitoriamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este método incluye administrarlo a un humano.

La presente invención también incluye un método para tratar o impedir una enfermedad caracterizada por depósitos de beta-amiloide en el cerebro incluyendo administrar a un paciente una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto hidroxietileno de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

824
825

Preferiblemente, este método emplea un compuesto que inhibe el 50% de la actividad del enzima a una concentración de menos de 50 micromolar.

- 5 Este método más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 10 micromolar o menos.

- 10 Este método aun más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 1 micromolar o menos.

- 15 En una modalidad particular, este método emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración 10 nanomolar o menos.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca de 0.1 a cerca de 1000 mg/día.

- 20 En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca 15 a cerca de 1500 mg/día.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca de 1 a cerca 100 mg/día.

- 25 En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca 5 a cerca 50 mg/día.

En una modalidad, este método puede ser usado en donde dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

30

En una modalidad, este método puede ser usado en donde dicha enfermedad es la enfermedad es el deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, o la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis en el tipo Holandés.

35

La presente invención también incluye una composición que incluye beta-secretasa en complejo con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 La presente invención también incluye un método para producir un complejo de beta-secretasa que incluye exponer beta-secretas a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla de reacción bajo condiciones adecuadas para la producción de dicho complejo.

45

En una modalidad, este método emplea una mezcla de reacción que es una célula.

- 50 La presente invención también incluye un kit de componentes que incluye partes componentes capaces de ser ensambladas, en la cual

878
87b

por lo menos una parte componente incluye un compuesto de fórmula Xa encerrado en un contenedor.

- 5 En una modalidad, este kit de componentes incluye el compuesto liofilizado, y por lo menos una parte de componente adicional que incluye un diluyente.

- 10 La presente invención también incluye un kit contenedor que incluye una pluralidad de contenedores, cada contenedor incluye una o más dosis de unidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En una modalidad, este kit contenedor incluye cada contenedor adaptado para suministro oral e incluye una tableta, gel, o cápsula.

- 20 En una modalidad, este kit contenedor incluye cada contenedor adaptado para suministro parenteral e incluye un producto de depósito, una jeringa, una ampolleta, o un frasco.

- En una modalidad, esta kit contenedor incluye cada contenedor adaptado para suministro tópico e incluye un parche, una medio almohadilla, un ungüento, o una crema.

- 25 La presente invención también incluye un kit de agente que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo; y uno o mas agente terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un antioxidante, un anti-inflamatorio, un inhibidor de gamma-secretasa, un agente neurotrópico, un inhibidor de acetil colinesterasa, una estatina, un péptido A beta, y un anti cuerpo anti-A beta.

- 30 La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un diluyente inerte o un vehículo comestible.

En una modalidad, esta composición incluye un vehículo que es un aceite.

- 40 La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un aglomerante, excipiente, agente de desintegración, lubricante, o recubridor.

- 45 La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; dispuesta en una crema, ungüento o parche.

- 50 La presente invención suministra compuesto, composiciones, kit, y métodos para inhibir el rompimiento mediado por beta-secretasa de la proteína amiloide precursora (APP). Mas particularmente, los

826
127

compuestos, composiciones, y métodos de la invención son efectivos para inhibir la producción del péptido A beta y para tratar o impedir cualquier enfermedad humana o veterinaria o condición asociada con una forma patológica del péptido A beta.

5

Los compuestos, composiciones, y métodos de la invención son útiles para tratar a los humanos que tienen la enfermedad de Alzheimer (AD), para ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de AD, para tratar pacientes con el deterioro cognitivo suave (MCI), e impedir o retrasar el establecimiento del AD en aquellos paciente que de otra manera se esperarían que progresaran desde el MCI al AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis del tipo Holandés, para tratar la angiopatía cerebral beta-amiloide e impedir sus consecuencias potenciales tales como hemorragia lobares únicas o recurrentes, para tratar otras demencias degenerativa, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo, para tratar demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, la demencia asociada con palsy supranuclear progresiva, la demencia asociada con la degeneración basal cortical, y el AD tipo de cuerpo Lewy difuso.

20

Los compuestos de la invención poseen la actividad inhibitoria de beta-secretasa. Las actividades inhibitorias de los compuestos de la invención son fácilmente demostrables, por ejemplo, usando uno o mas de los ensayos descriptos aquí o conocidos en la técnica.

25

Por "grupo protector" en la presente invención se quiere decir cualquier grupo protector orgánico adecuado tal como el que se describe en T.W. Green y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991. Los grupos protectores preferidos en la presente invención son t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, formilo, tritilo, ftalimido, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, 4-fenilbenziloxicarbonilo, 2-metilbenziloxicarbonilo, 4-etoxibenxiloxicarbonilo, 4-fluorobenxiloxicarbonilo, 4-clorobenxiloxicarbonilo, 3-clorobenxiloxicarbonilo, 2-clorobenxiloxicarbonilo, 2,4-diclorobenxiloxicarbonilo, 4-bromobenxiloxicarbonilo, 3-bromobenxiloxicarbonilo, 4-nitrobenxiloxicarbonilo, 4-cianobenxiloxicarbonilo, 2-(4-xenil)isopropoxicarbonilo, 1,1-difenileth-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluil)etiloxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, alililoxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-benzisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenxiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxil)benziloxicarbonilo, isobornililoxicarbonilo, 1-piperidililoxicarbonilo, carbonato 9-fluoroenilmetilo, -CH=CH=CH₂, o fenil -C (=N)-H.

55

Por "alquilo" y "alquilo C₁-C₆" en la presente invención se quiere decir grupos de alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-6

827
878

- átomos de carbono, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Se debe entender que en caso en donde una cadena alquilo de un
- 5 sustituyente (por ejemplo de un alquilo, alcoxi o grupo alquenilo) es mas corta o mas larga de 6 carbonos, estos será indicado en la segunda "C" como, por ejemplo se indica "C₁-C₁₀" un máximo de 10 carbonos.
- 10 Por "alcoxi" y "C₁-C₆ alcoxi" en la presente invención se quiere significar grupos alquilo con cadena recta o ramificada que tenga 1-6 átomos de carbono, ligados por lo menos un átomo de oxígeno divalente, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi,
- 15 isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, y 3-metilpentoxi.

Por el termino "halógeno" en la presente invención se quiere significar flúor, bromo, cloro, y yodo.

- 20 "Alquenilo" y "alquenilo C₂-C₆" significa radicales de hidrocarburo rectos y ramificados que tienen entre 2 a 6 carbonos y de 1 a 3 enlaces dobles que incluyen, por ejemplo, etinilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo, y similares.
- 25 "Alquenilo" y alquilino con 2 a 6 carbonos significa radicales de hidrocarburos rectos y ramificados que tienen entre 2 a 6 átomos de carbono y 1 ó 2 enlaces triples que incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentil-2-ilo y similares.
- 30 Como se usa aquí, el termino "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen 3 a 12 átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o policíclico o un sistema fundido policíclico, y puede opcionalmente contener un enlace doble. Ejemplos de tales radicales se incluyen el ciclopropilo,
- 35 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo aquí están no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en uno o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilos pueden ser opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
- 40 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono alquilamino C₁-C₆, di alquilo C₁-C₆, amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino alquilo C₁-C₆, mono alquilo C₁-C₆ amino alquilo C₁-C₆ o di alquilo C₁-C₆ amino alquilo C₁-C₆.
- 45 Por "arilo" se quiere decir un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo único (por ejemplo fenilo), anillos múltiples (por ejemplo difenilo), o anillos condensados múltiples en los cuales por lo menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4 tetrahidronaftilo, naftilo), que es opcionalmente mono-, di-, o
- 50 trisustituido. Los grupos arilos preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo [a] cicloheptenilo. Los grupos arilos que aquí son no sustituidos o, como se especifica, sustituidos en una o más posiciones
- 55 sustituibles con varios grupos. Por ejemplo tales grupos arilo, pueden opcionalmente estar sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono

828
174

alquilo (C_1-C_6) amino, di alquilo (C_1-C_6) amino, alqueno C_2-C_6 ,
alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , amino alquilo
(C_1-C_6), mono alquilo (C_1-C_6) amino alquilo con (C_1-C_6), $-COOH$, $-$
5 $C(=O)$ o (alquilo C_1-C_6), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N$ (mono- o di - alquilo
 C_1-C_6) $-s$ (alquilo C_1-C_6), $-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-O-C(=O)$ (alquilo
 C_1-C_6), $-NH-C(=O)-(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)-C(=O)-(alquilo$
 $C_1-C_6)$, $NH-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-N(alquilo C_1-C_6)-SO_2$ (alquilo C_1-
 C_6), $-NH-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)N$ (mono- o di alquilo C_1-C_6), $-NH(alquilo$
10 $C_1-C_6)-C(=O)-NH_2$ o $-NH(C_1-C_6 alquilo)-C(=O)-N$ (mono- o di-
alquilo C_1-C_6).

Por "heteroarilo" Se quiere decir uno o más sistemas de anillo
aromático de 5-6- o 7-miembros de anillo que incluyen sistemas de
15 anillos fundidos de 9 a 11 átomos que contienen por lo menos una y
hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o
azufre. Los grupos heteroarilos preferidos de la presente
invención incluyen piridinilo, pirimidinilo, quilonilino,
bensotianilo, indolilo, indonililo, piridacinilo, tiracinilo,
isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
20 ftalacinilo, imidaxolilo, izoxasolilo, pirazolilo, oxazolilo,
tiazolilo, indolizilino, indazolilo, bensotiazolilo,
bencimidazolilo, bensofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo,
oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
oxasolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo,
25 cinolilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo,
tatrahidroisoquilonililo, isoindolinilo, isobenzotetrafuranoilo,
isobenzotetrahidrotienilo, isoindolinilo, benzoxazolilo,
piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo
purinilo, benzodioxolilo, triacinilo, fenoxacinilo, fenotiacilino,
30 peridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imatiazolilo,
dihidrobencisoxatiazinilo, benzopiranoilo, benzotiopiranoilo,
coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-
óxido, tetrahydroquinolinilo, dehydroquinolinilo,
dihydroquinolinonilo, dihydrocoumarinilo, dihydroisocoumarinilo,
35 isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido
pirolilo, N-óxido piriminilo, N-óxido piridazinilo, N-óxido
pirazinilo, N-óxido quinolinilo, N-óxido indolilo, N-óxido
indolinilo, N-óxido isoquinolilo, N-óxido quinazolinilo, N-óxido
quinoxalinilo, N-óxido nftalazinilo, N-óxido imidazolilo, N-óxido
40 isoxazolilo, N-óxido oxazolilo, N-óxido benzotiazolilo, N-óxido
benzimidazolilo, N-óxido pirrolilo, N-óxido oxadiazolilo, N-óxido
tiadiazolilo, N-óxido triazolilo, N-óxido tetrazolilo, S-óxido
benzotiapiiranoilo, S,S-óxido dióxido. Los grupos heteroarilo aquí
son no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en uno o
45 más en sus posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo,
tales grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con
alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino,
mono alquilo (C_1-C_6) amino alqueno C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
aloalcoxi C_1-C_6 , amino alquilo C_1-C_6 , mono alquilo (C_1-C_6) amino
50 alquilo (C_1-C_6) o di (alquilo C_1-C_6) amino alquilo (C_1-C_6) $-COOH$, $-$
 $C(=O)$ o (alquilo C_1-C_6), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N$ (mono- o di alquilo $-C_1-$
 C_6), $-S(alquilo C_1-C_6)$, SO_2 (alquilo C_1-C_6), $-O-C(=O)$ (alquilo C_1-
 C_6), $-NH-C(=O)-(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)-C(=O)-(alquilo C_1-$
 $C_6)$, $-NH-C(=O)-(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)-C(=O)$, $-NH-SO_2-$
55 (alquilo C_1-C_6), $-N(alquilo C_1-C_6)-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-NH-C(=O)NH_2$
 $-NH-C(=O)N$ (mono- o di alquilo C_1-C_6), $NH(alquilo C_1-C_6)-C(=O)-NH$ o $-$
 $NH(alquilo C_1-C_6)-C(=O)-N$ (mono- o di alquilo C_1-C_6).

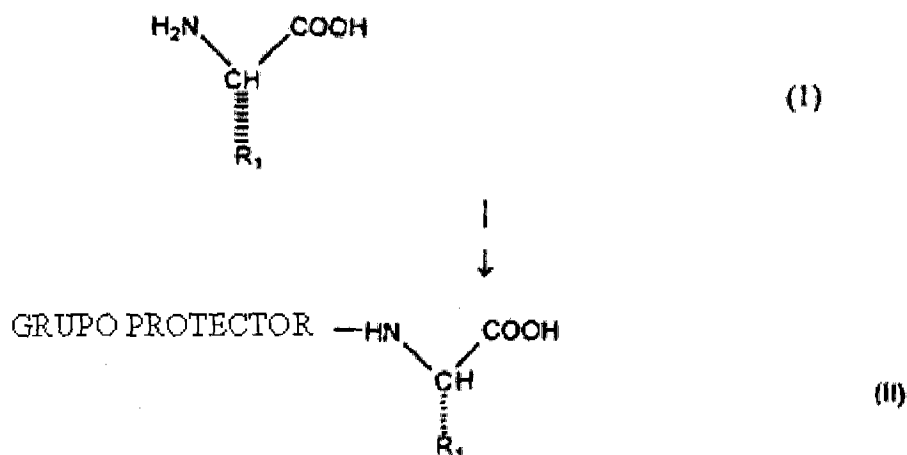
Por "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se quiere
60 decir uno más sistemas de anillos carbocíclicos de 4,5,6, o 7

miembros de anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados de 9 a 11 átomos que contienen por lo menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El heterociclo puede opcionalmente contener un enlace doble. Los heterociclos preferidos de la presente invención incluyen morfolinilo, S-óxido tiomorfolinilo, S-óxido tiomorfolinilo, S-óxido piperazinilo, pirrodinilo, pirrodinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-óxido homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirranilo, S-óxido tetrahidrotienilo, S,S-óxido tetrahydrothenilo y S-óxido homotiomorfolinilo. Los grupos heterociclos aquí no son sustituidos o, según se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclos pueden ser sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , alcoxi alquilo C_1-C_6 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilo (C_1-C_6) amino, di alquilo (C_1-C_6) amino, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 haloalquilo C_1-C_6 , aloalcoxi C_1-C_6 , amino alquilo con C_1-C_6 mono alquilo con (C_1-C_6) amino alquilo (C_1-C_6), di alquilo (C_1-C_6) amino alquilo con (C_1-C_6) o =O.

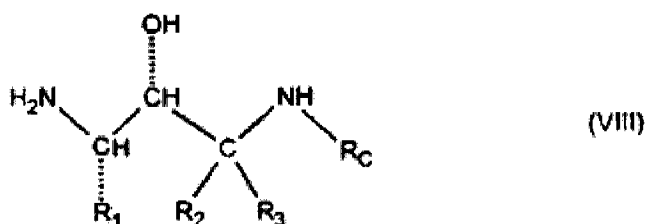
Síntesis.

La presente invención son las aminos (I) que son útiles en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Las aminos sustituidas (I) anti-Alzheimer son hechas por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica a partir de compuestos de partida conocidos por aquellos versados en la técnica. La química del proceso es bien conocida para aquellos versados en la técnica. El proceso más general para preparar los compuestos de formulas (I). (1a) y (1b) de la presente invención se establece en la ESQUEMA A que sigue; en donde m, B, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 , R''_4 , R'_6 , R'_6 , R''_6 , R'''_6 y R_c son como se definió anteriormente para (I). X_2 y X_3 son grupos orgánicos funcionales definidos en más detalle más adelante.

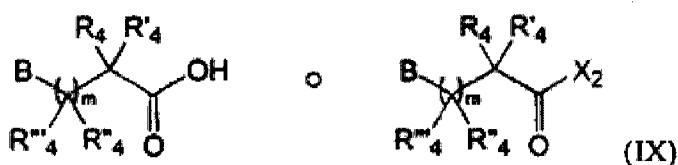
ESQUEMA A



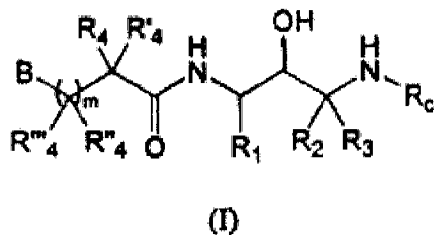
821
232



+



↓



La química es recta hacia adelante y en resumen involucra las etapas de un material de partida de un aminoácido (I) N-Protegido para producir el aminoácido correspondiente protegido (II), con diasetano seguido por el trabajo para agregar un átomo de carbono para producir el compuesto protegido correspondiente (III), al alcohol correspondiente (IV), la formación del epóxido correspondiente (V), abrir el epóxido (V) con una amina con el terminal C. R_c-NH_2 (VI) para producir el alcohol protegido correspondiente (VII) el cual entonces tiene el grupo protector nitrógeno removido para producir una amina correspondiente (VIII), la cual se hace reaccionar entonces con un agente formador de amida de la fórmula (IX) para producir los compuestos anti-Alzheimer de fórmula (I). Una persona versada en técnica podrá notar fácilmente que estas son reacciones bien conocidas en la química orgánica. Un químico versado en la materia, conociendo la estructura química de los compuestos biológicamente activos de fórmula (I) de la invención sería capaz de prepararlos por métodos conocidos a partir de materiales de partida conocidos sin ninguna información adicional. La explicación que sigue por lo tanto no es necesaria pero se cree que ayuda a aquellos versados en la técnica que desean hacer los compuestos de la presente invención.

La estructura principal de los compuestos de la presente invención es una parte de hidroxietilamina, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-$. Esta puede ser fácilmente preparada por los métodos descritos en la literatura y conocidos por aquellos versados en técnica. Por

832
833

ejemplo, *J. Med. Quem.*, 36, 288-291 (1992), *Tetrahedron Letters*, 28, 5569-5572 (1987) *J. Med. Chem.*, 38, 581-584 (1994) y *Tetrahedron Letters*, 38, 619-620 (1997) todos describen procesos para preparar compuestos del tipo hidroxioetilamina.

5 EL ESQUEMA A establece un método general usado en la presente invención para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos anti-Alzheimer de fórmula (I) pueden ser preparados iniciando con el aminoácido correspondiente (I). Los aminoácidos
10 (I) son bien conocidos por aquellos versados en la técnica o pueden ser fácilmente preparados a partir de compuestos conocidos por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) tienen por lo menos 2 centros en
15 enantiómeros los cuales dan 4 enantiómeros. El primero de estos centros enantiómeros deriva del material de partida de aminoácido (I). Se prefiere obtener comercialmente o produce el enantiómeros deseado (S) en vez de producir una mezcla enantiómeros impura y entonces tener que separar los enatiómeros o el enantiómeros
20 deseado (S). Se prefiere iniciar el proceso con el (S)-aminoácido (I) enantiómeros puro de la misma configuración de aquel de los compuestos de fórmula (I). Para los aminoácidos (I), R_1 es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

25 Es preferible que R_1 sea $-(CH_2)_{0-1}-$ arilo o $-(CH_2)_{0-1}-$ heteroarilo. Es más preferido que R_1 sea $-(CH_2)-$ arilo o $-(CH_2)_{0-1}-$ heteroarilo. Todavía es más preferido que el arilo sea fenilo, y aun es más preferido que el fenilo sea sustituido con 2-F. Es adicionalmente preferido que la sustitución -F sea 3,5 difluorobencilo.

30 Cuando R_1 es hetereoalilo o heterocíclico, el enlace desde el grupo heteroelrilo o hetereociclilo al grupo $-(CH_2)-$ puede ser desde cualquier átomo del anillo que tenga una valencia disponible siempre que tal enlace no resulte en la formación de especies
35 cargadas o de valencia inestable. Esto significa que el grupo hetereoalilo o heterocíclico este ligado a $-(CH_2)-$ por cualquier átomo de anillo del grupo hetereoalilo o heterocíclico pariente que este sustituido por hidrógeno tal que el nuevo enlace al grupo hetereoalilo o heterocíclico reemplace el átomo de hidrógeno y su
40 enlace.

45 En la primera etapa del proceso es la de proteger el grupo amino libre del (S)- aminoácido (I) con un grupo protector amino para producir (S)-aminoácido protegido (II) por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Los grupos protectores aminos
50 son bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Ver por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis", Jhon Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Capítulo 7; "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum press, New York, N.Y., 1973, Capítulo 2. La función del grupo protector amino es la de proteger la
55 funcionalidad amino libre (NH_2) durante reacciones subsecuentes sobre el (S)-aminoácido (I) el cual no procedería bien, sea por que el grupo amino reaccione y sea funcionarizado de una manera que sea inconsistente, con su necesidad de ser libre para reacciones subsecuentes o que el grupo amino libre interfiera en
60 la reacción. Cuando el grupo protector amino no se requiera ya este es removido por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Por definición el grupo protector amino puede ser removido fácilmente como es conocido por aquellos versados en la técnica.

833
834

El (S)-aminoácido protegido (II) es transformado en el (S)-compuesto protegido (III) correspondiente por dos métodos diferentes dependiendo de la naturaleza de R_2 y R_3 . R_2 y R_3 son como se definió anteriormente para la fórmula (I).

5

Es preferido que R_2 y R_3 ambos sean -H. si R_2 y R_3 no son iguales, un centro enantiómeros adicional es agregado a la molécula. Si es deseado que ambos R_2 y R_3 sean -H, entonces el paréntesis (S)-aminoácido protegido (II) se hace reaccionar con diazometano, como es bien conocido por aquellos versados en la técnica, seguido por la reacción con un compuesto de fórmula $H-X_1$ para producir el (S)-compuesto protegido (III). X_1 incluye -Cl, -Br, -I, -O, -tosilato, -O-mesilato, -O-nosilato..., es preferido que $-X_1$ sea -Br o -Cl. Las condiciones de reacción adecuada incluyen correr la reacción en disolventes inertes, tales como pero no limitados a éter, tetrahidrofurano y similares. Las reacciones a partir del (S)-aminoácido protegido (II) Al (S)-compuesto protegido (III) se llevan acabo durante un periodo de tiempo entre 10 minutos y un día y a temperaturas que varían entre -78 grados a 20 25 grados C. es preferido conducir las reacciones durante un periodo de tiempo entre una a cuatro horas y a temperaturas entre -30 grados a -10 grados C. este proceso agrega un grupo metileno.

10

15

20

25

30

35

40

45

Alternativamente, el (S)-compuesto protegido de fórmula (III) pueden ser preparados primero convirtiendo el (S)-aminoácido protegido (II) a un éster de metilo o etilo correspondiente de acuerdo con métodos bien establecidos en la técnica, seguido por tratamiento con un reactivo de fórmula $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ y una base de metal fuerte. La base sirve para afectar un intercambio halógeno-metal, en donde el $-X_1$ que esta sometido al intercambio es un halógeno seleccionado de cloro. Bromo o yodo. La adición nucleofílica al derivado de éster da directamente el (S) compuesto protegido (III). Bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a alquiltios incluyendo, por ejemplo, *sec*, *butilitio*, *n-butilitio* y *t-butilitio*. La reacciones son conducidas preferiblemente a baja temperatura tal como a -78 grados C. las condiciones de reacciones adecuadas se incluyen correr la solución en disolventes inertes, tales como pero no limitados a, éter, tetrahidrofurano y similares. En donde R_2 y R_3 son ambos hidrógeno, entonces ejemplos de $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ incluyen dibromometano, diyodometano, coloroyodo-metano, diyodometano y bromoclorometano. La persona versada en la materia conoce las condiciones adecuadas y preferidas para conducir esta reacción. Más aún si R_2 y/o R_3 no son -H, entonces por la adición de $-C(R_2)(R_3)-X_1$ a los esteres del (S)-aminoácido protegido (II) para producir el (S)-compuesto protegido (III), un centro quiral adicional será incorporado en el producto, siempre R_2 y R_3 no sean los mismos.

50

55

60

El (S)-compuesto protegido (III) es entonces reducido por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica para reducción de una cetona a su correspondiente alcohol secundario proporcionando el alcohol correspondiente (IV). Los métodos y condiciones de reacción para reducir el (S)-compuesto protegido (III) al alcohol correspondiente (IV) incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borano, hidruro de disobutalumino, y hidruro de litio aluminio. El borohidruro de sodio es el agente reductor preferido. Las reducciones se llevan a cabo durante un periodo de tiempo entre una hora y tres días a temperaturas que varían entre -78 grados C a una temperatura elevada hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. Es

834
833

preferido conducir la reacción -78 grados C y 0 grados C. Si se usa borano, este puede ser empleado como un complejo, por ejemplo de borano-sulfuro de metilom, complejo de borano -piperidina, o complejo de borano -tetrahidrofurano. Combinaciones adecuadas y preferidas de agentes rededores y condiciones de reacción son conocidos por aquellos versados en la técnica; ver por ejemplo, Larock, R.C. en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989. la reducción del (S)-compuesto protegido (III) al alcohol correspondiente (IV) produce el segundo centro quiral (tercer centro quiral si R_2 y R_3 no son iguales). La reducción del (S)-compuesto protegido (III) produce una mezcla de enantiómeros en el segundo centro (S, R/S) alcohol (IV). Esta mezcla enantiomérica es entonces separada por los métodos para aquellos versados en la técnica de modo que la recristalización selectiva a baja temperatura o separación cromatográfica, por ejemplo HPLC empleando columnas quirales comercialmente disponibles. El enantiómero que es usado en el resto del proceso de la tabla A es el paréntesis (S,S) alcohol (IV) ya que este enantiómeros dará los (S;R)-compuestos anti-Alzheimer biológicamente activos deseados de fórmula (I).

El (S,S)- alcohol (IV) es transformado en el epóxido (V) correspondiente por métodos conocidos por aquellos basados en la técnica. La estereoquímica del centro (S) -(IV) es mantenida en la formación del epóxido (V). Un método preferido es por reacción por base, por ejemplo pero un limitado a, hidróxido generado del hidróxido de sodio, hidróxido del potasio, hidróxido del litio y similares. Las condiciones de reacción incluyen el uso de disolventes de alcohol con unos 6 carbonos, el preferido el etanol. Único disolvente común tal por ejemplo acetato de etilo también puede ser empleado. Las reacciones son conducidas a temperaturas que varían entre -45 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado, los rangos de temperatura preferidos están entre -20 grados C y 20 a 25 grados C.

El epóxido (V) se hace entonces reaccionar con la amina de terminal C apropiadamente sustituida, R_c-NH_2 (V) por métodos conocidos para aquellos versados en la técnica que abre el epóxido para producir el (S,R) -alcohol protegido (VII) enantioméricamente puro. Las aminas sustituidas en el terminal C, R_c-NH_2 (VI) de esta invención son comercialmente disponibles o son conocidas por aquellos versados en la técnica y pueden ser preparadas fácilmente a partir de compuestos conocidos. R_c es como se definió anteriormente para la fórmula (I).

Se prefiere que R_c sea - alquilo con $-C_1-C_8$ -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo, -(C₃-C₇), -(CR₁₂R₁₃)₀₋₄-R_{arilo}, -(CR₁₂R₁₃)₀₋₄R_{heteroarilo} -(CR₁₂R₁₃)₀₋₄ R_{heterociclo}, -anillo -ciclopentilo o -ciclo exilo fundido a R_{arilo} o R_{etacilo} o R_{eterociclo}.

Es más preferido que R_c sea -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₇)cicloalquilo, -(CR₁₂C₁₃)₀₋₄-R_{arilo}, -(CR₁₂CR₁₃)₀₋₄-R_{c-heteroarilo}, -(CR₁₂CR₁₃)₀₋₄-R_{heterociclo}, anillo de guión ciclopentilo o -ciclohexilo fundido a un R_{arilo} o R_{heterociclo}.

Aún es más preferido que R_c sea - (CR₁₂R₁₃)₀₋₄-R_{arilo}, -(CR₁₂CR₁₃)₀₋₄-R_{c-heteroarilo}, un anillo de -ciclopentilo o -ciclohexilo fundido a un R_{arilo} o R_{heteroarilo} o R_{heterociclo}.

Todavía es más preferido es que R_c sea seleccionado del grupo que consiste de -(CR₁₂C₁₃)₀₋₄-R_{arilo} en donde R_{arilo} es fenilo, -(CR₁₂CR₁₃)₀₋

835
836

4-R_C-heteroarilo, el anillo - ciclopentilo o - ciclohexilo fundido a un
Rarilo O Rheteroarilo O Rheterociclo.

5 Adicionalmente es preferido que cuando R_C es fenilo, este
sustituído en la posición 3,5.

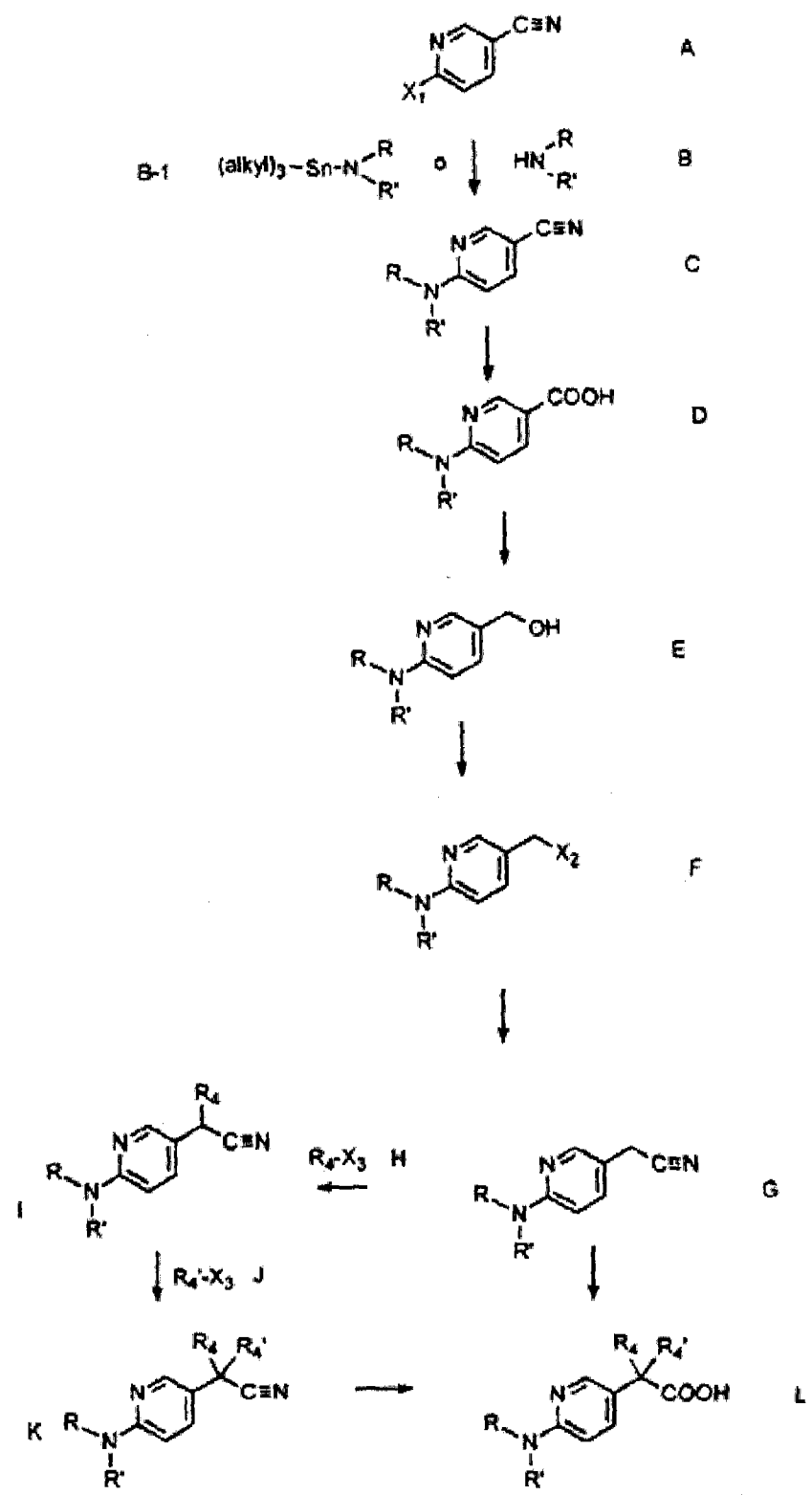
10 Las condiciones de reacciones para abrir el epóxido (V) se
incluyen correr la reacción en un rango amplio de disolventes
comunes e inertes. Los disolventes de alcohol con C₁-C₆ son
preferidos y se prefiere más el alcohol isopropilo. Las reacciones
se pueden correr a temperaturas que varían desde 20 a 25 grados C
hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. El rango de
temperatura preferido para conducir la reacción esta entre
15 cincuenta grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol
empleado. Cuando en la amina sustituida en el terminal C (VI) es
una ciclohexildicarboxilato de 1-amino-3,5-cis-dimetilo esta
preparada preferiblemente como sigue. Al dimetil -5-
aminoisofthalato en ácido acético y metanol, se agrega rodio en
20 alumina en una botella de alta presión. La botella esta saturada
con hidrógeno a 55 psi y es agitada durante una semana de tiempo.
La mezcla es entonces filtrada a trabes de una capa de tierras
diatimáceas y enjuagada con metanol tres veces, los disolventes
son removidos bajo presión reducida (con calor) para dar un
concentrado. El concentrado es triturado con éter y filtrado
25 nuevamente para dar la amina de terminal C deseada (VI).

Cuando la amina sustituida en terminal C (VI) es un grupo
aminometilo en donde el sustituyente en el grupo metilo es un
grupo arilo, por ejemplo NH₂-CH₂-R_C-arilo, no esta comercialmente
30 disponible preparada preferiblemente como sigue. Un material de
partida adecuado es el compuesto de aralquilo (apropiadamente
sustituído). La primera etapa es la brominación del sustituyente
del alquilo por medio de métodos conocidos por aquellos versados
en la técnica, ver por ejemplo R.C Larock en Comprehensive Organic
35 Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 313. Luego el haluro de
alquilo se hace reaccionar con ácida para producir el aril-
(alquilo)-ácida. Por último la ácida es reducida a la amina
correspondiente por hidrógeno /catalizador para dar la amina de
terminal C (VI) de fórmula NH₂-CH₂-R_C-arilo. Las aminas de terminal
40 funcionalizadas adecuadamente (VI) pueden ser fácilmente
preparadas por aquellos versados en la técnica con métodos
conocidos en la literatura, sin modificaciones significativas. Las
referencias de literatura seleccionada incluyen 1) Calderwood, et
al., Tet. Lett., 1997, 38, 1241, 2) Ciganek, j. Org. Chem., 1992,
45 57, 4521, 3) Thurkauf, et al., J. Med.Chem., 1990, 33, 1452, 4)
Werner, et al., Org. Syn., Coll. Vol 5, 273, 5) J. Am. Chem. Soc.,
1986, 4193, 6) Chem. Rev. 1995, 95, 2457, 7) J. Am. Chem., Soc 1986,
3150. 8) Felman et al., J. Med. Chem., 1992, 35 1183, 9) J. Am.
Chem. Soc. 1970, 92, 3700, 10) J. Med. Chem., 1997, 40, 2323.

50 Un proceso para preparar el ácido carboxílico ((IX) en el ESQUEMA
A y L en el ESQUEMA 2A que sigue) usado en el ESQUEMA A se
establece enseguida en el ESQUEMA 2A.

836
837

ESQUEMA 2A



5 El ESQUEMA 2A describe un método ilustrativo de preparar ácido
 carboxílico (IX y L) partiendo del halo nitrilo comercialmente
 disponible (A), en donde X₁ puede ser -F, -Cl, -Br, -I, -Otf;
 10 preferiblemente -Cl o -Br. El Halo nitrilo (A) y la amina (B) son
 agitadas, con calor, con disolventes tales como DMF, THF, NMP,
 dioxano, tolueno y similares a temperaturas hasta el punto de
 ebullición del solvente, o preferiblemente el Halo nitrilo (A) y
 la amina (B) se calientan juntas en una vasiija cerrada en ausencia

837
838

de disolvente para dar amino nitrilo (C). Otro método para la conversión del halo nitrilo (A) en amino nitrilo (C) es por medio de tratar halo nitrilo (A) con la amina (B) en la presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador de paladio, y un aditivo de fosfina, en la presencia de una base, preferiblemente Pert-butóxido de sodio, y en un disolvente inerte, preferiblemente tolueno, a temperaturas entre 20-25 grados y la temperatura de reflujo del disolvente, tal como es conocido por aquellos versados en la técnica, ver por ejemplo, Acc. Chen. Res. 31, 805, (1998) y Ang. Chen. Int. Ed. Engl., 37, 2046 (1998).

La amina B usada aquí esta disponible comercialmente o es conocida para aquellos versados en la técnica y puede ser preparada fácilmente a partir de compuestos conocidos. R y R' son según se definió anteriormente para la fórmula (I).

Otro método para la preparación de amino nitrilo (C) es tratar el halo nitrilo (A) con un reactivo de estaño (B-1) en la presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenOacetona)dipaladio y un aditivo de fosfina, preferiblemente tris(2-metilfenil)fosfina y un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas que varían entre 50 a 110 grados, como es conocido por aquellos versados en la técnica, ver J. Am. Chem. Soc. 116, 7901 (1994), y J. Am. Chem. Soc. 116, 5969 (1994). El amino nitrilo (C) es entonces hidrolizado usando un ácido mineral o con una base de tierra alcalina por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica para dar el amino ácido (D). El amino ácido (D) es entonces reducido en alcohol (E) en un disolvente inerte tal como el THF, a temperaturas entre cerca de 20 a 25 grados C hasta reflujo, usando borano en formas tales como complejo de sulfuro de borano-metilo, complejo de borano-THF o por medio de usar hidruro de litio aluminio en disolventes etereales tales como éter o THF. El alcohol del alcohol (E) es entonces convertido a un grupo saliente X₂ (tal como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, y similares en un disolvente (tal como THF, diclorometano, DMF, tolueno, acetato de etilo, o acetonitrilo) para dar haluro (F). el grupo saliente X₂ del haluro (F) es desplazado con el nitrilo empleando reactivos tales como el cianuro de sodio, cianuro de potacion, y trimetilsilicianuro en disolventes tales como THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo y similares para dar cianuro (G).

Si es deseado tener sustituyentes adicionales en el carbono adyacentes al grupo ácido del ácido carboxílico (IX o L), entonces el cianuro (G) es tratado con una dialquilamida de metal álcali (preferiblemente disopropilamida de litio) o un metal álcali bis(trialquilsilil) amida en disolventes inertes a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados, seguido por haluro (H), para dar nitrilo monosustituido (I). El haluro (H) incluye R₄ en donde R₄ es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

El haluro (H) también incluye X₃ tal como yodo, bromo, cloro, tosilato. Mesilato, nosilato, y similares. Los disolventes inertes que pueden ser usados en la etapa entre (G) a (I) pueden incluir, pero no estar limitados a, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamidas), dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxidos), hidrocarburos aromáticos

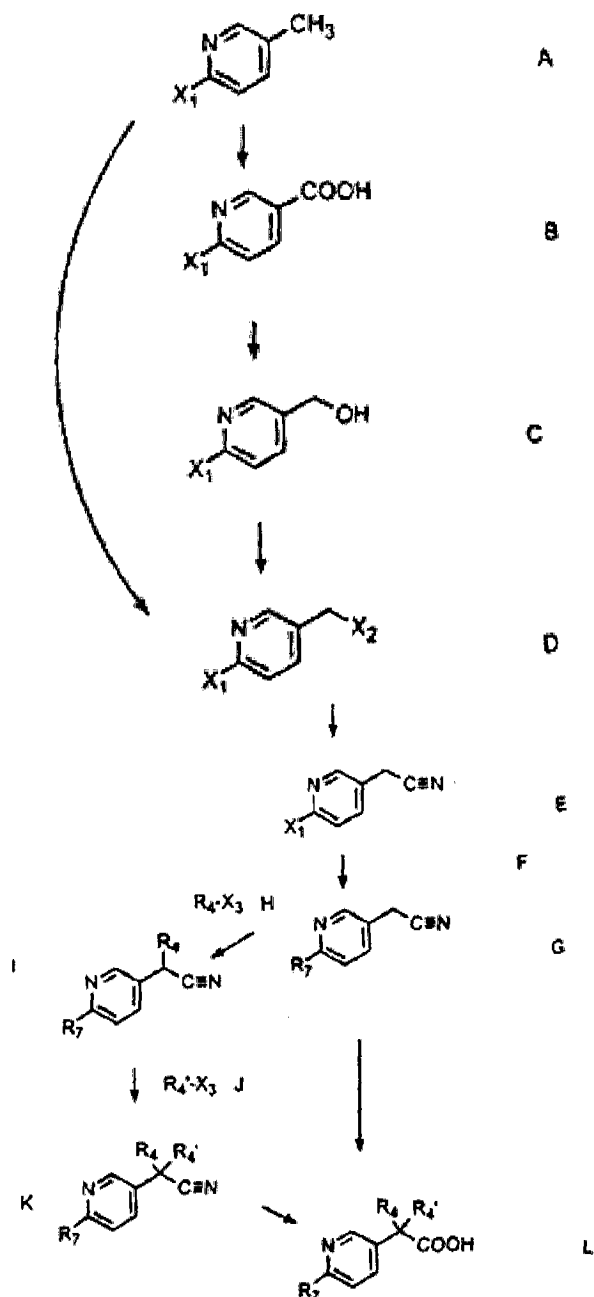
858
839

(preferiblemente benceno o tolueno) o halo alcanos (preferiblemente cloruro de metileno).

El tratamiento de nitrilo monosustituído (I) con base como se dijo antes y la adición de haluro (J) da nitrilo disustituído (K). El haluro (J) incluye R_4' , en donde R_4' , según se definió con R_4 , y X_3 es según se definió anteriormente. Debe también entenderse que R_4 y R_4' tomados juntos pueden ser doble enlace $O=O$ la hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da ácido carboxílico (L). Si es necesario dejar el carbón adyacente al grupo ciano del cianuro (G) sin sustituir, entonces el cianuro (G) es hidrolizado en ácido carboxílico (L) usando ácido mineral o una base de tierra alcalina, por los métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

La tabla 2B describe un método ilustrativo de producir otros ácidos carboxílicos (L), mas particularmente unos que son sustituidos en la posición 2 por R.

ESQUEMA 2B.



839
840

El ESQUEMA 2B describe un método para preparar ácido carboxílico (L) partiendo de piridina sustituida-4-metil-2(A) disponible comercialmente, en donde X_1 es halógeno preferiblemente bromo.

- 5 La piridina (A) sustituida con 4-metil-2 está oxidada a ácido de piridina (B) usando permanganato de potasio en agua y un disolvente alcohólico a temperaturas que varían entre 20-25 hasta 100 grados C o por métodos discutidos en Smith y March, "Advance Organic Chemistry", Wiley, 2001, p. 1527-1528. El ácido de
- 10 piridina (B) es entonces reducido a alcohol de piridina (C) usando borano en formas tales como complejo de sulfuro de borano-metilo, complejo de borano-THF, o usando hidruro de litio aluminio en disolventes etéreos tales como éter y THF. El alcohol de alcohol de piridina (C) es entonces convertido a un grupo saliente X_2 (tal
- 15 como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, triflato, y similares) en disolvente tales como (THF, dicloro metano, DMF, tolueno, acetato de etilo, o acetonitrilo) para dar haluro de piridina (D). Alternativamente, la piridina (A) sustituida con 4-metil-2- puede ser halogenada usando agentes halogenantes bien
- 20 conocidos por aquellos versados en la técnica, incluyendo pero no limitándose a, N-alosuccinimida y halógeno, preferiblemente N-bromosuccinimida y bromo, u otros según se enseña en Smith y March "Advanced Organic Chemistry", Wiley, 2001, pp. 907-912, para dar
- 25 haluro (D). El grupo saliente X_2 del haluro de piridina (D) es desplazado por nitrilo empleando reactivos tales como cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetilsilícianuro en disolventes tales como THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo y similares a temperaturas que varían entre 20-25 grados C hasta el punto de ebullición del disolvente para dar cianuro de piridina
- 30 (E). El tratamiento del cianuro de piridina (E) con un reactivo de boro (F) tal como ácido alquilborónico, éster de ácido alquilborónico o boroxinas de alquilo en la presencia de un catalizador de metal con o sin base en un disolvente inerte da alquil piridina (G). La alquil piridina (G) incluye R_7 , en donde R_7
- 35 es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

- Los catalizadores de metal adecuado para estas transformaciones incluyen, pero no están limitados a, sales o complejos de fosfina de cobre, plomo, o níquel tales como $Cu(OA)_2$, $PdCl_2$, $(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a,
- 40 carbonatos metálicos de tierras alcalinas, bicarbonatos metálicos de tierras alcalinas, hidróxidos metálicos de tierras alcalinas, carbonatos metálicos alcali, bicarbonatos de metales alcali, hidróxidos de metal alcali, hidruros de metal alcali
 - 45 (preferiblemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcali (preferiblemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal de tierra alcalina, dialquilamidas de metal alcali (preferiblemente diisopropilamida de litio), bis (trialquilsilil) amidas de metal alcali (preferiblemente bis(trimetilsilil) amida
 - 50 de sodio), trialquilaminas (preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferiblemente piridinas). Los disolventes inertes, pueden incluir, pero no limitarse a, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano, N,N-
 - 55 dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsufóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). Las
 - 60 temperaturas de reacción preferidas varían entre 20-25 grados C

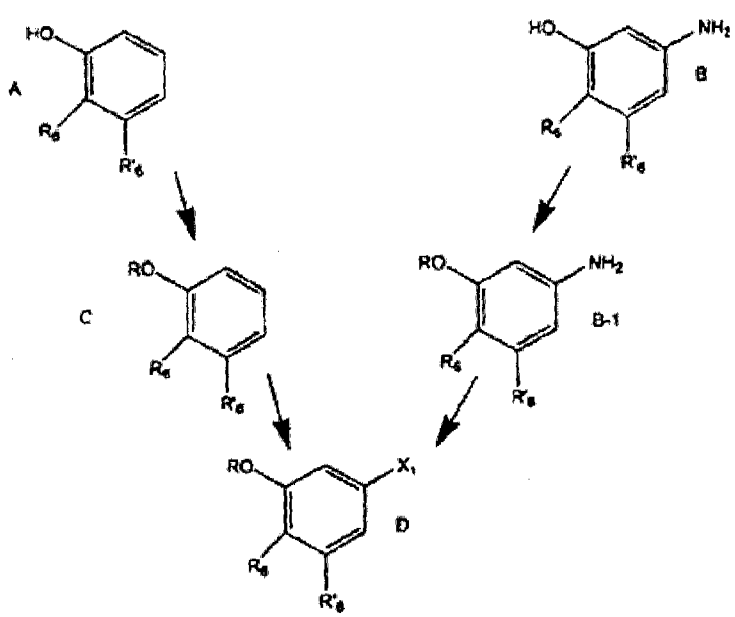
840
841

hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico no disponibles comercialmente pueden ser obtenidos a partir del haluro de arilo opcionalmente sustituido correspondiente como se describió en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994).

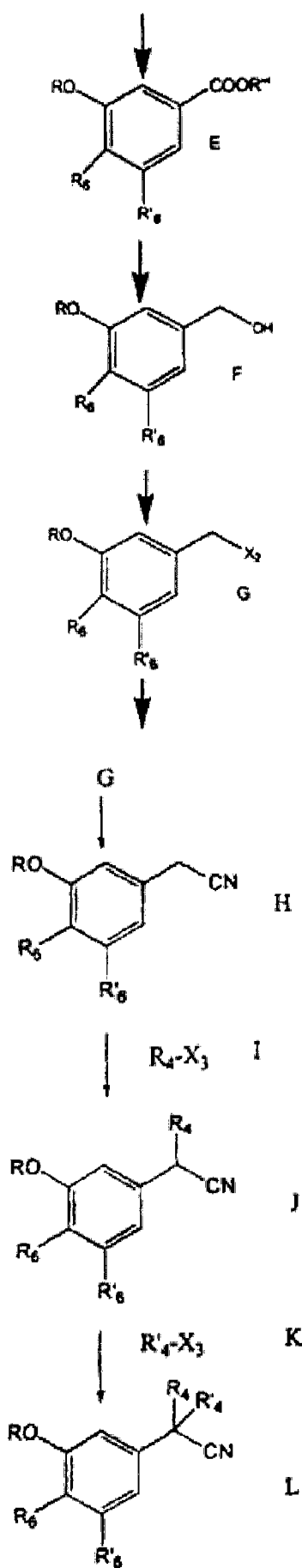
La alquil piridina (G) puede ser convertida directamente a ácido carboxílico (L) usando los métodos de hidrólisis como se discutió anteriormente para la tabla 2A y bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Si es deseable tener sustituciones adicionales sobre el carbón adyacente al ácido del ácido carboxílico (L), entonces el cianuro (G) es tratado con una dialquilamida de metal alcali (preferiblemente diisopropilamida de litio) o un bis (trialquilsilil) amida de metal alcali en disolventes inertes a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados C, seguido por haluro (H) en donde R₄ y X₃ son descritos en la tabla 2A anterior, para dar nitrilo mono sustituido (I). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahydrofurano o 1,4 dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). El tratamiento del nitrilo monosustituido (I) con base según lo anterior y con la adición de haluro (J) en donde R₄' está descrito como se dio en la tabla 2A anterior, da un nitrilo disustituido (K). La hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da el ácido carboxílico (L).

Un proceso ilustrativo para preparar el ácido carboxílico (L) cuando (G) no es Nitrógeno se establece en la tabla 2C que sigue. R₆ y R'₆ son según se definió anteriormente para la fórmula (I).

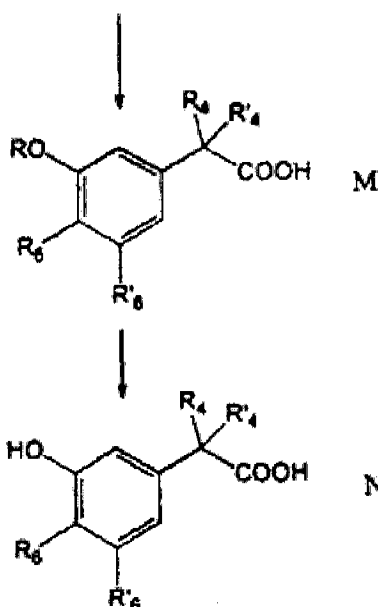
ESQUEMA 2C



841
842



842
(43)



El ESQUEMA 2C discute un método de síntesis del ácido fenol (N) el cual inicia con el fenol (A) disponible comercialmente o un fenol anilina (B). R'6 en el fenol (A) o fenol anilina (B) involucra los mismos componentes que R6.

Cuando se inicia con el fenol (A) disponible comercialmente, el grupo protector R el fenol protegido (C) puede ser escogido de cualquiera de los grupos protectores adecuados para fenoles, tal como aquellos que se enseña en Greene y Wuts, Protected Groups in Organic Síntesis, 3rd ed., Wiley, 1999, pp. 246-292. El fenol protegido (C) es entonces halogenado para agregar X1, usando cloro o bromo, preferiblemente bromo, en la presencia de un catalizador de ácido Lewis usando los métodos conocidos por aquellos versados en la técnica y enseñados en Smith y March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 2001, pp. 704-707, para dar haluro (D).

Alternativamente, la anilina de un fenol anilina (B) puede primero ser protegida con un grupo protector (etapa no mostrada) y entonces el fenol de un fenol anilina (B) puede ser protegido con un grupo protector diferente R, tal que el grupo protector sobre la anilina pueda ser removida en la presencia de un grupo protector fenol; tales estrategias de protección ortogonal son conocidos por aquellos versados en la técnica; tales grupos protectores se enseñan en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis, 3rd ed., Wiley, 1999. La remoción del grupo protector anilina da entonces una anilina protegida con fenol (B-1). La anilina protegida con fenol (B-1) es tratada con un nitrito de alquilo tal como nitrito de amilo o butilo en disolventes inertes tal como acetonitrilo a temperaturas entre -60 a 20-25 grados C, o con nitrito de sodio o nitrito de potasio en ácidos minerales acuosos tales como ácido sulfúrico acuoso a temperaturas entre -60 a 20-25 grados C (etapa no mostrada), seguida por haluro en la forma de una sal de haluro, las sales preferidas siendo el bromuro de potasio o el bromuro de cobre, para dar el haluro (D) que contiene X1 en donde X1 es un halógeno, preferiblemente -Br o -Cl.

El haluro (D) obtenido por la modificación del fenol (A) disponible comercialmente o de la anilina fenol (B) es luego contactado con una base de litio alquilo en donde el alquilo,

representado como R''' en el ácido (E), incluye n-butilo, s-butilo, o t-butil litio en un disolvente inerte, preferiblemente THF, a temperaturas que varían entre -78 a 0 grados C, seguida por dióxido de carbono seco, para dar el ácido (E). Alternativamente, el haluro (D) puede ser tratado con monóxido de carbono en la presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador de paladio, preferiblemente acetato de paladio, un aditivo de fosfina, preferiblemente trifenil fosfina o bis (difenilfosfino) propano, un alcohol tal como el metanol o etanol, y una base, preferiblemente un carbonato de metal álcali o un bicarbonato de metal álcali, a temperaturas que varían entre 20-25 grados C a la temperatura reflujo de los disolventes inertes tales como el tolueno, DMF, NMP, y dimetilacetamida para dar el ácido (E) en donde el ácido está en la forma de un éster.

El ácido (E), sea en su forma de ácido o éster, puede ser reducido a alcohol (F) usando hidruro de litio aluminio en disolventes etéreos tales como etil éter o THF, o ácido (E) puede ser hidrolizado a su forma de ácido usando los métodos bien conocidos por aquellos versados en la materia. El ácido (E) en su forma ácido puede también ser reducido a alcohol (F) usando borano en tales formas como complejo de borano-THF o complejo de sulfuro de borano-metilo en disolventes etéreos tales como el THF a temperaturas que varían entre 50 grados C a la temperatura de reflujo del disolvente. El alcohol del alcohol (F) es entonces convertido en un grupo saliente X₂ (tales como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, triflato, y similares) en disolvente tal como (THF, diclorometano, DMNF, tolueno, acetato de etilo o acetonitrilo) a temperaturas que varían entre -30 y 50 grados C para dar el halo fenol (G).

El grupo saliente del X₂ del halo fenol es desplazado con nitrilo empleando reactivos tales como el cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetisilicianuro en disolventes tales como THF, DMNF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo, y similares a temperaturas entre 0 y 100 grados para dar nitrilo (H).

El nitrilo (H) puede ser convertido directamente en ácido carboxílico (M) usando los métodos de hidrólisis como se discutió anteriormente para la TABLA 2A y bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Si se desea tener sustituciones adicionales sobre el carbón adyacente al ácido del ácido carboxílico (M), entonces el nitrilo (H) es formado con una dialquilamida (preferiblemente diisopropilamida de litio) o una bis (trialquilsilil) amida de metal álcali en disolventes inertes tale como a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados C, seguido por haluro (I), en donde R₄ y X₃ son según se discutió en referencia a la TABLA 2A, para dar nitrilo mono-sustituido (J). Los disolventes inertes usados pueden incluir, pero no estar limitados a, acetonitrilo, dialquil éteres (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamidas), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxido (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno).

Tratamientos de nitrilo mono-sustituido (J) con base a lo anterior y adición de haluro (K), en donde R'₄ y X₃ son según se discutió con referencia a la TABLA 2A , da nitrilo disustituido (L). La

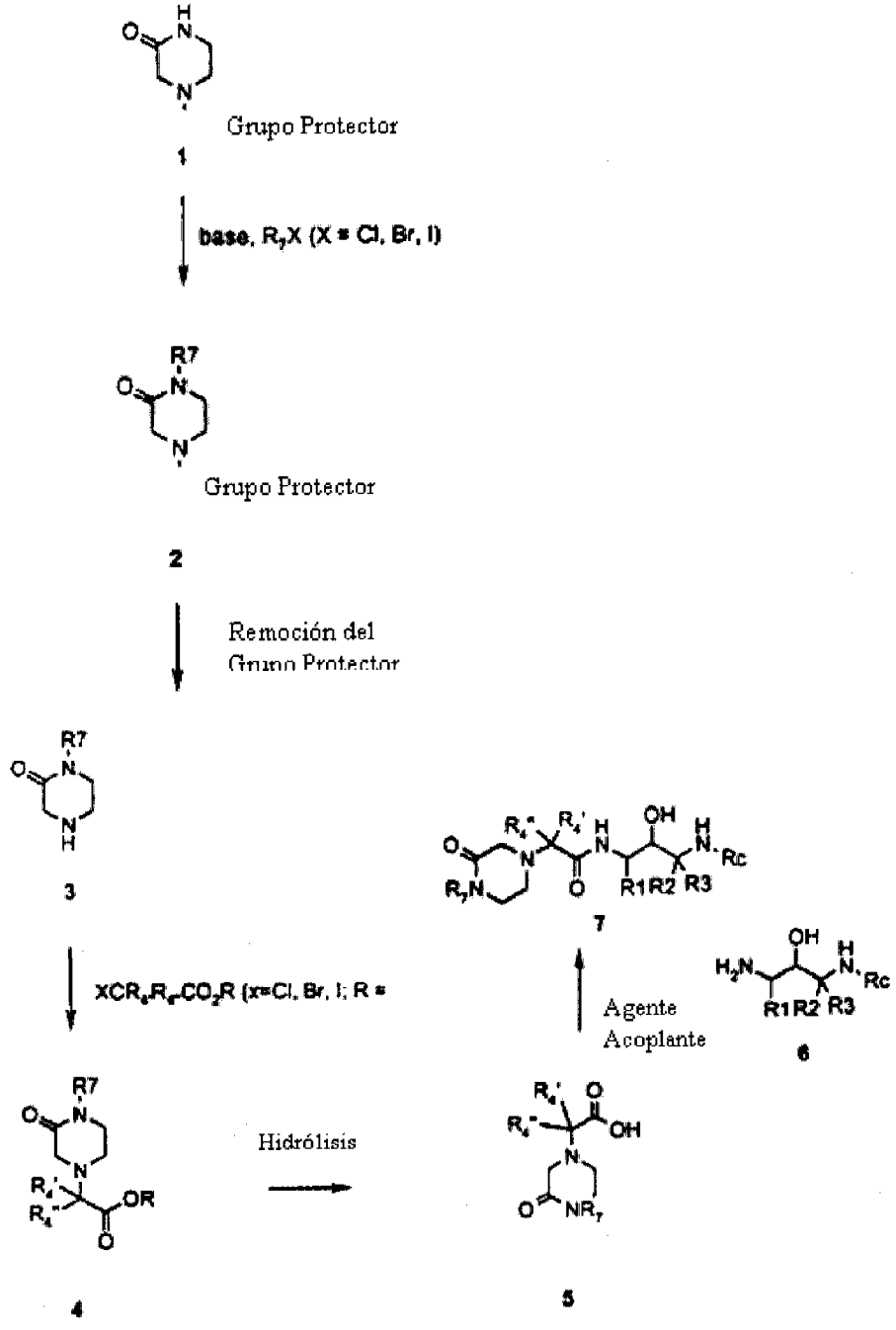
844
845

hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da el ácido carboxílico (M). La remoción del grupo protector del ácido carboxílico (M) usando, pero no limitado a, los métodos enseñados en Green and Wuts, Protective Groups in Organic síntesis, 3rd ed., 199, pp. 246-292, da el ácido (N).

Los compuestos producidos como en las TABLAS 2A, 2B Y 2C son entonces usados en las síntesis de los compuestos de fórmula (I) como se ejemplificó por la tabla A.

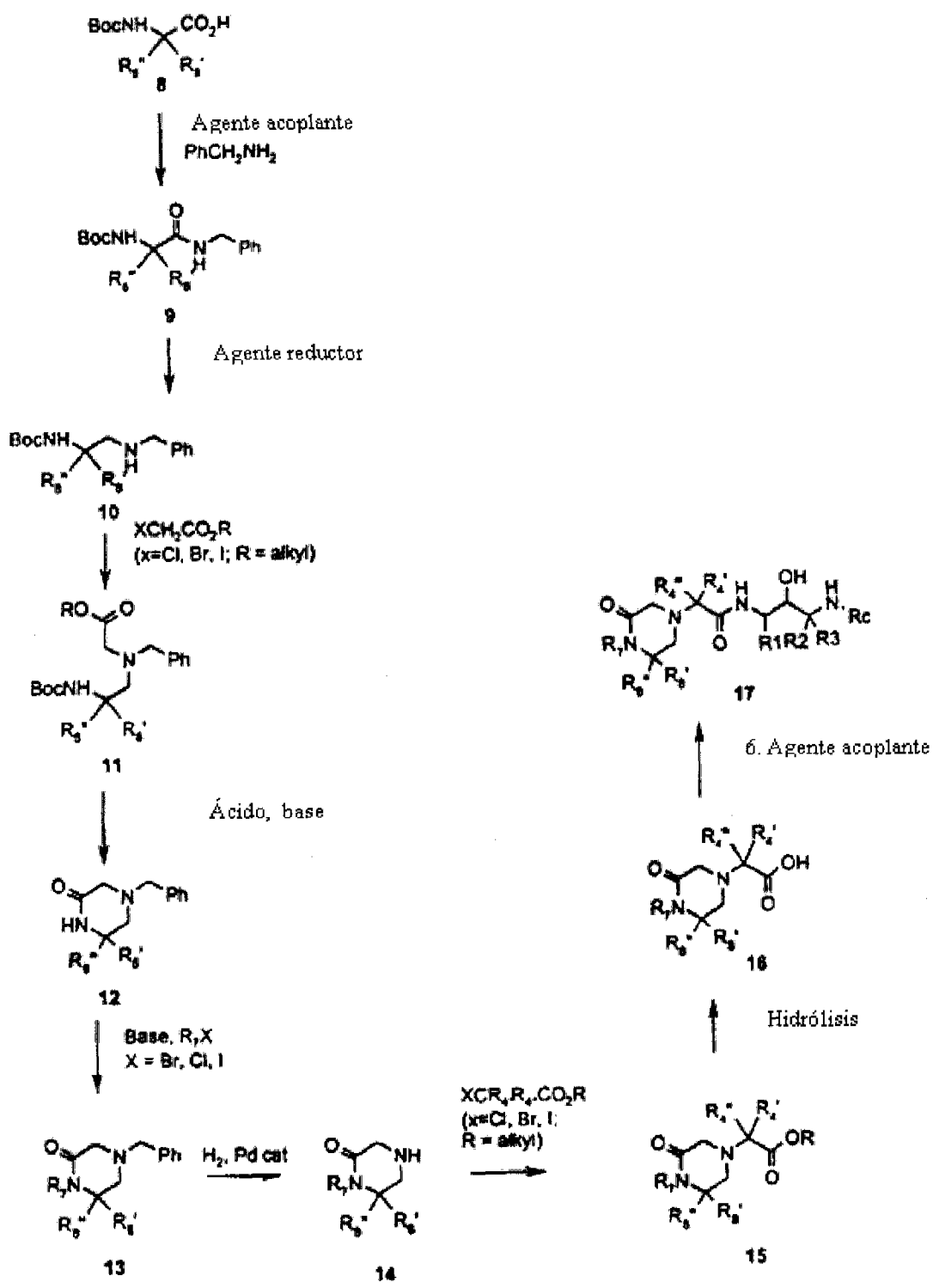
Ejemplos de los procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-cicloalquil- y heterociclil-alquilamida, fórmula (Ic) y (Id) se establecen en las TABLAS 2A a 2E, que son descritas en mayor detalle de aquí en adelante. Para propósitos de los esquemas, R₇, R'₈ y R''₈ son según se definió anteriormente para R₆, R'₆, R''₆ en la fórmula; y R, R₁, R₂, R₃ Y R_C son como se definió anteriormente para la fórmula I.

TABLA 3A (3-Oxipiperazina; R₇)



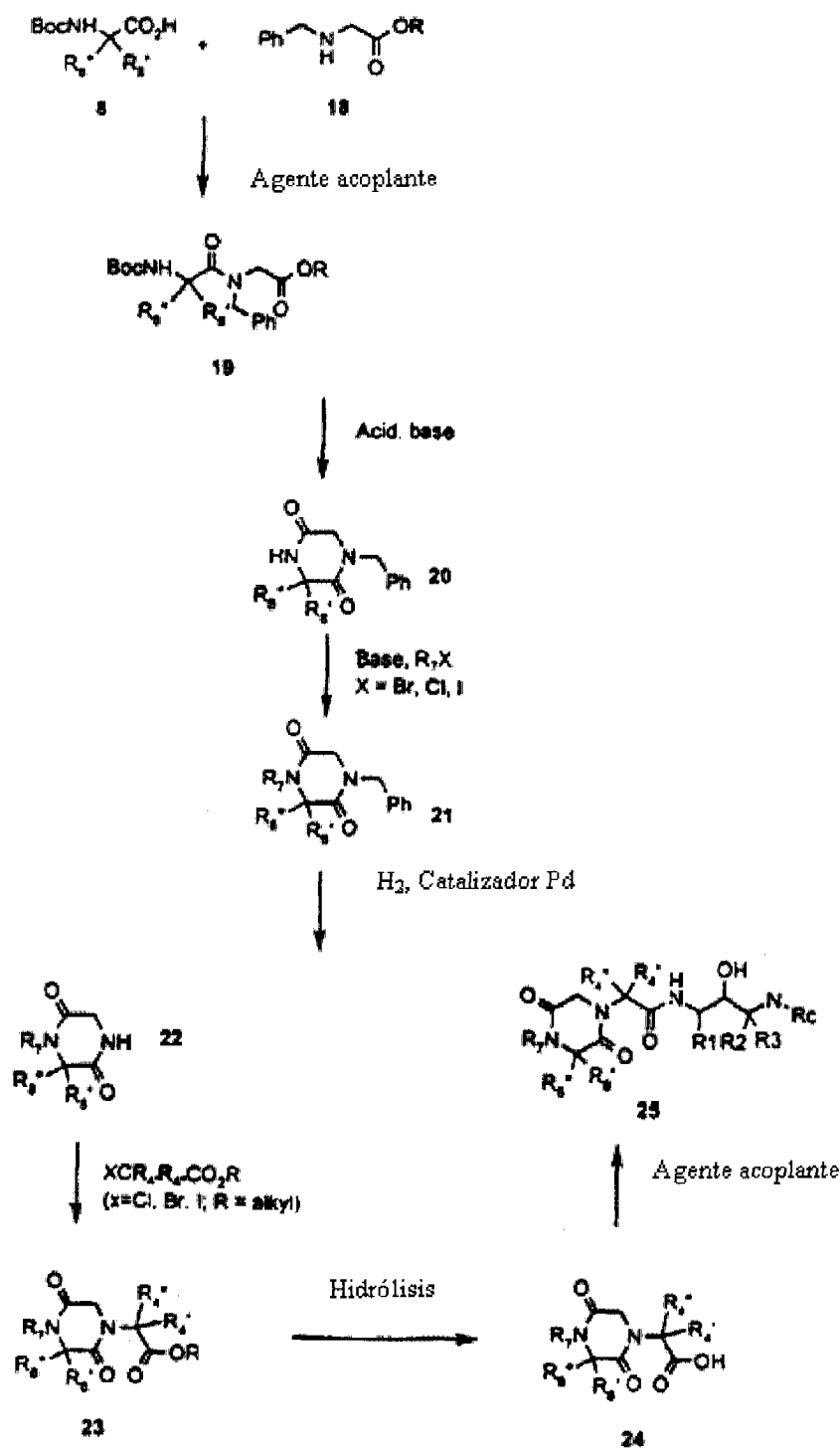
845
646

ESQUEMA 3B (3-oxopiperazina – Disustituida; R₇, R₈)



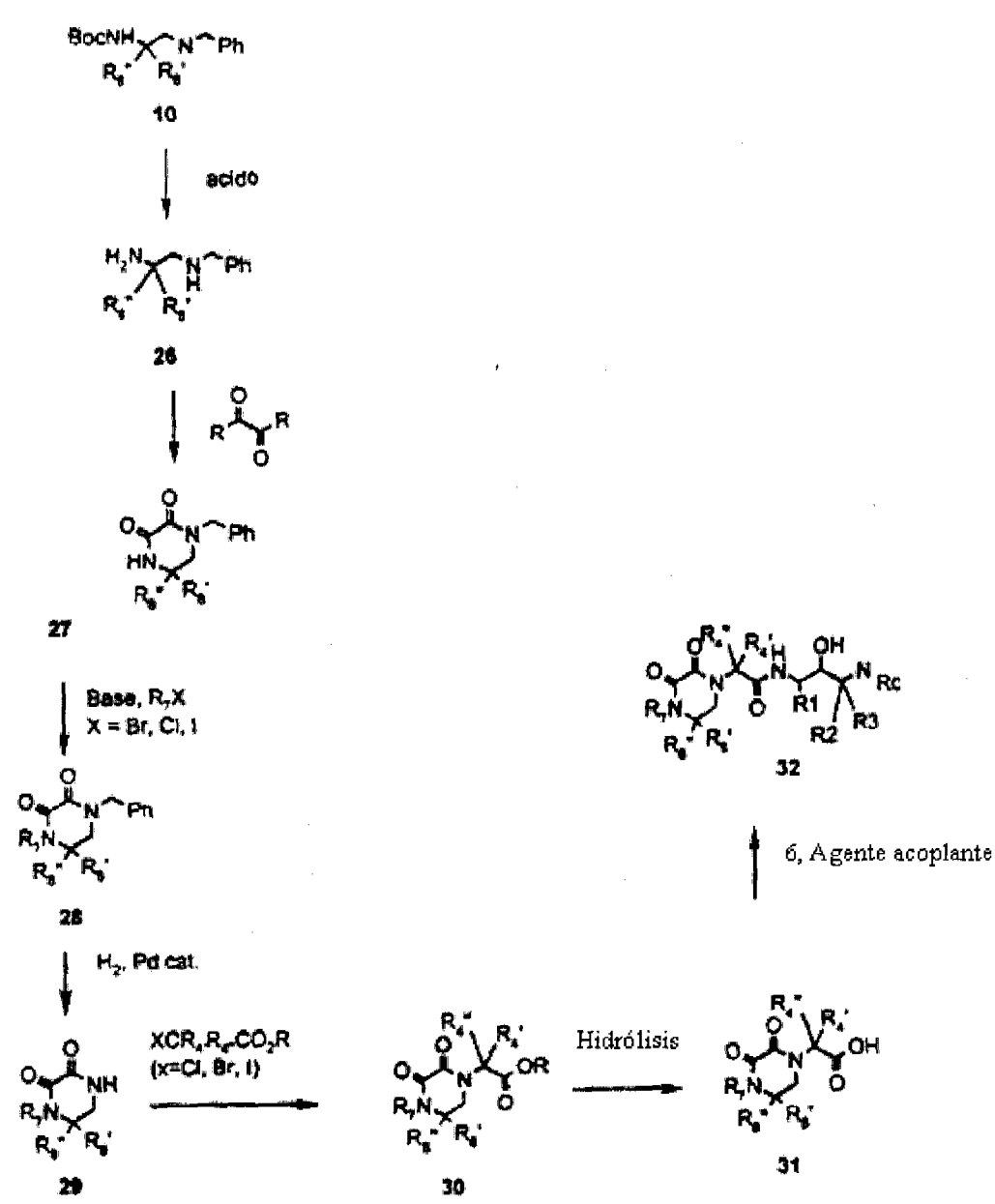
846
648

TABLA 3C (2,5-Dioxipiperazina; R₇, R₈)



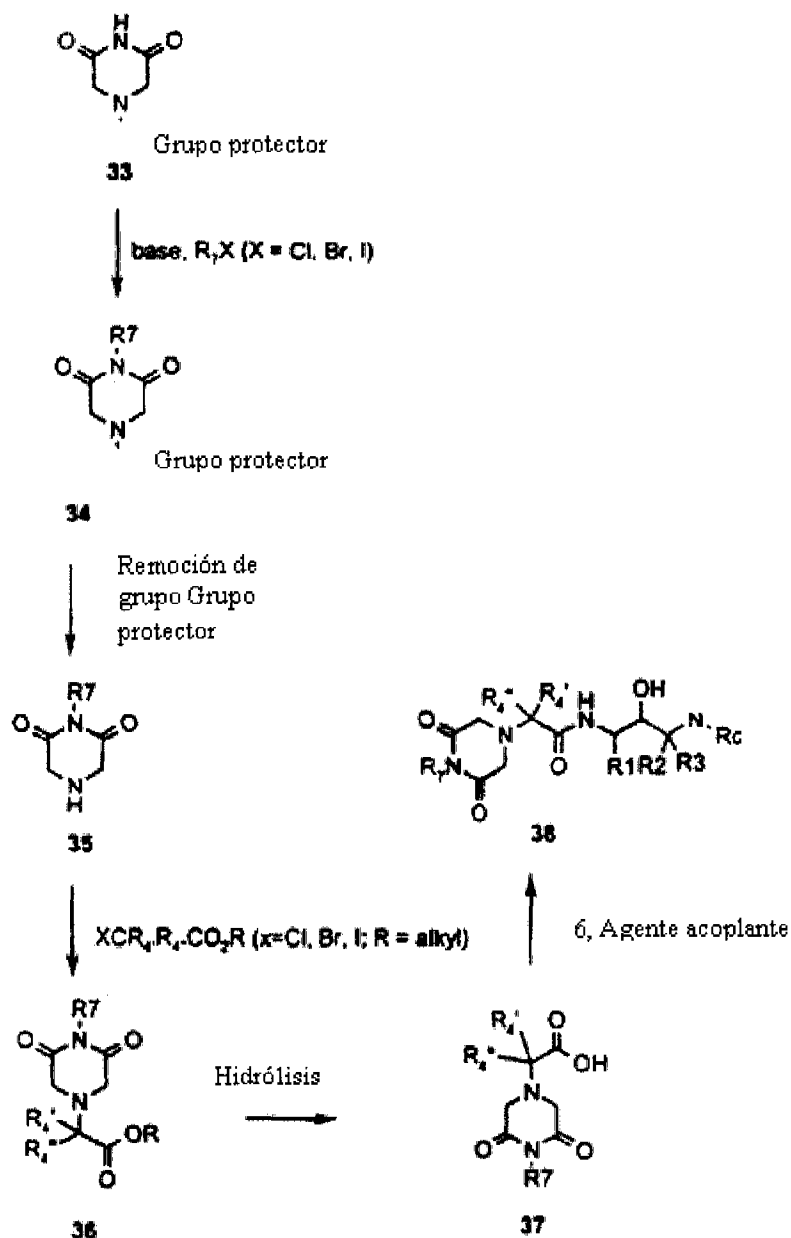
849

TABLA 3D (2,3-Dioxipiperazina; R₇, R₈)



848
ESD

TABLA 3E (3,5-Dioxipiperazina, R₇)



5 El ESQUEMA 3A describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de oxopiperazina partiendo de una oxopiperazina protegida adecuadamente. La oxopiperazina (1) disponible comercialmente en donde el grupo protector es benziloxycarbonilo es tratada con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo para suministrar piperazina (2). El grupo protector es removido, para el grupo protector del benciloxycarbonilo un catalizador de paladio e hidrógeno es usado, para dar el compuesto (3). El compuesto (3) es alquilado con un éter α -halo alquilo para suministrar el intermedio (4), el cual es hidrolizado al ácido (5). El ácido de oxipiperazina (5) es acoplado a la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchas de las cuales son

849
851

conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar un compuesto (7), el cual tiene fórmula (I).

5 El ESQUEMA 3B describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de oxipiperazina partiendo de derivados de aminoácidos protegidos disponibles comercialmente, en la literatura disponible fácilmente (una variedad de los métodos pueden ser encontrados en: Synthesis of Optically Active α -Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). Comercialmente disponible, en la literatura o fácilmente disponible es tratado con bencilamina y un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el derivado (9). El intermedio (9) es reducido como un reactivo reductor tal como el hidruro de litio aluminio para dar la amina (10), el cual es alquilado con un éster α -haloalquilo para suministrar (11). El tratamiento de (11) con un ácido tal como ácido trifluoroacético da la oxipiperazina (12). El tratamiento (12) con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo da la oxopiperazina (13). La remoción del grupo bencilo con hidrógeno y un catalizador de paladio suministra el intermedio (14), el cual es alquilado con un éster de α -haloalquilo para dar el compuesto (15). La hidrólisis de (15) suministra el ácido de oxopiperazina (16). El acoplamiento del ácido (16) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la materia, da el compuesto deseado (17), el cual tiene la fórmula (I).

30 El ESQUEMA 3C describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de derivados de aminoácidos comercialmente disponibles en literatura o fácilmente disponibles, (una variedad de los métodos se pueden encontrar en; Synthesis of Optically Active α -Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). El aminoácido (8) disponible Comercialmente, en la literatura o disponible fácilmente es tratado con éster de N-bencilglicinaetilo (18) y un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el derivado (19). El tratamiento (19) con un ácido tal como ácido trifluoroacético da dioxopiperazina (20). El tratamiento de (20) con una base tal como hidruro de sodio y haluro de alquilo da dioxopiperazina (21). La remoción del grupo bencilo con un hidrógeno y un catalizador de paladio suministra el intermedio (22), el cual es alquilado con un éster de α -haloalquilo para dar el compuesto (23). La hidrólisis (23) suministra el ácido (24). El acoplamiento del ácido (24) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, suministran el compuesto deseado (25), el cual tiene la fórmula (I).

50 El ESQUEMA 3D describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de la amina previamente descrita (10) de la TABLA 2B. La amina (10) es tratada con ácido tal como ácido trifluoroacético para suministrar diamina (26). La condensación con un derivado de ácido oxálico da la dioxopiperazina (27). El tratamiento de (27) con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo da la dioxopiperazina (28). La remoción del grupo bencilo con hidrógeno y un catalizador de paladio suministra

838
252

el intermedio (29), el cual es alquilado con un éster de α -haloalquilo para dar el compuesto (30). La hidrólisis (30) suministra el ácido (31). El acoplamiento del ácido (31) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, suministran los compuestos deseado (32), el cual tiene la fórmula (I).

El ESQUEMA 3E describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de formula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de una oxipiperazina adecuadamente protegida. La dioxopiperazina (33) comercialmente disponible, en donde el grupo protector es bencilo, es tratada con una base tal como el carbonato de potasio y un haluro de alquilo para suministrar dioxopiperazina (34). El grupo protector es removido (para el grupo protector de bencilo un catalizador de paladio e hidrógeno se usa) para dar el compuesto (35). El compuesto (35) es alquilado con un éster de α -haloalquilo para suministrar el intermedio (36), el cual es hidrolizado al ácido de dioxidopiperacina (37). El ácido (37) es acoplado a la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el compuesto deseado (38), el cual tiene la formula (I).

Los compuestos de formula (I) son aminas, y como tales forman sales cuando reacciona con los ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables son preferidas sobre las aminas correspondientes de fórmula (I) ya que ellas producen compuestos que son más solubles en agua, están más estables y/o más cristalinos. Las sales farmacéuticamente aceptables son cualquier sal que retengan la actividad del compuesto pariente y que no imparta ningún efecto deprimente o no deseado al sujeto a quien se le administre y en el contexto en el cual es administrado. Las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácido de tantos ácidos orgánicos como e inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen sales de los siguientes ácidos acético, aspártico, bencenosulfónico, bensioco, bicarbónico, bisulfúrico bitartárico, butírico, Etato de calcio, cancílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edicílico, estólico, esilo, ecílico, fórmico, fumárico, glicéptico, glucónico, glutámico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorsinoico, hidrabamico, hiodrobrómico, hidroclórico, hidroyódico, hidroxinaftóico, iseptionico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mendélico, metanosufónico, metilnitríco, metilsulfúrico, múcico, mucónico, napsilico, nítrico, oxálico, p-nitrometaneaslfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teoclico y toluenosulfónico. Para otras sales aceptables ver *Int. J. Pharm.* 33, 201-217 (1986) y *J. Pharm. Sci.*, 66 (1) (1997).

Métodos de la invención

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el tratamiento de humanos o animales que sufren de una condición caracterizada por una forma patológica del péptido beta-amiloide, tal como las placas beta-amiloides, y para ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de tal condición. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer, para ayudar a

851
853

impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con MCI (deterioro cognitivo suave) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en quienes progresaría de MCI a AD, para tratar el síndrome de Dawn, para tratar humanos que tienen hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Dutch, para tratar angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias globales únicas o irrecurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo, demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la placía supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical, y la enfermedad de Alzheimer tipo cuerpo de Lewy difuso. Los compuestos y composiciones de la invención son particularmente útiles para tratar e impedir la enfermedad de Alzheimer. Cuando se tratan o se impiden estas enfermedades, los compuestos de la invención pueden ser usado individualmente o en combinación, según sea mejor para el paciente.

Como son usados aquí, el termino "tratar" significa que los compuestos de la invención pueden ser usados en humanos con por lo menos un diagnostico tentativo de la enfermedad. Los compuestos de la invención retardaran o ralentizarán el progreso de la enfermedad dando así al individuo un espacio de vida más útil el termino "impedir" significa que los compuestos de la presente invención son útiles cuando son administrados a un paciente quien aún no ha sido diagnosticado como que posiblemente tenga la enfermedad en el momento de la administración, pero quien pudiera normalmente esperarse que desarrolle la enfermedad o tenga un riesgo incrementado de tener la enfermedad.

Los compuestos de la invención ralentizarán el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, retardaran el establecimiento de la enfermedad o impedirán que el individuo desarrolle la enfermedad. Impedir también incluye la administración de los compuestos a aquellos individuos en quienes se piensa que tiene predisposición a la enfermedad debido a la edad, historia familiar, anormalidades genéticas o cromosomales, y/o debido a la presencia de uno o más marcadores biológicos para la enfermedad tales como son la mutación genético conocida del APP o de los productos del rompimiento del APP en los tejidos cerebrales o los fluidos cerebrales.

En el tratamiento o prevención de las enfermedades anteriores, los compuestos de la invención son administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad terapéutica variara dependiendo del compuesto particular usado y de la ruta de administración, como es conocido aquellos versados en la técnica.

Al tratar un paciente que muestra cualquiera de las condiciones diagnosticadas anteriores un médico puede administrar un compuesto de la invención inmediatamente y continuar la administración indefinidamente si es necesario. Al tratar pacientes a quienes no se le a diagnosticado como que tengan la enfermedad de Alzheimer, pero de quienes se cree que tienen un riesgo sustancial de adquirir la enfermedad de Alzheimer, el médico preferiblemente debería iniciar el tratamiento cuando el paciente experimente los primeros síntomas tempranos del Alzheimer tales como problemas de memoria o cognitivos asociados con la edad. En adición hay algunos pacientes a quienes se les ha determinado que tienen un riesgo de

882
884

desarrollar la enfermedad de Alzheimer por medio de la detección de un marcador genético tal como el APOE4 u otros indicadores biológicos que predicen a la enfermedad de Alzheimer. En estas situaciones, aún cuando el paciente no tenga los síntomas de al
5 enfermedad, la administración de los compuestos de la invención puede iniciarse antes de que los síntomas aparezcan, y el tratamiento puede ser utilizado indefinidamente para impedir o retrasar el establecimiento o aparición de la enfermedad.

10 Formas de dosificación y cantidades

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, Depo-IM, SQ, y depo SQ),
15 sublingualmente, intranasalmente (inhalación), intratecalmente, tópicamente, o rectalmente. Las formas de dosificación conocidas de aquello versados en la técnica son adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención.

Las composiciones administradas contienen cantidades
20 terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención los compuestos son formulados preferiblemente en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como tabletas, cápsulas, o elixires para administración oral o en soluciones estériles o suspensiones estériles para administración parenteral. Típicamente los
25 compuestos descritos anteriormente son formulados en composiciones farmacéuticas que usando técnicas y procedimientos bien conocidos en el arte.

Cerca de uno 500 mg de un compuesto o mezcla de los compuestos de
30 la invención o una sal o éster fisiológicamente aceptable es mezclada con un vehículo fisiológicamente aceptable, portador, excipiente, aglomerante, preservativo, estabilizador, saborizante, etc., en una dosificación unitaria como se ha llamado para la practica farmacéutica aceptada. La cantidad de la sustancia activa
35 en aquellas composiciones o preparaciones es tal que una dosificación adecuada en el rango indicado se obtiene. Las composiciones son formuladas por preferiblemente en una forma de dosificación unitaria cada dosificación contiene entre cerca de 2 a 100 mg más preferiblemente es cerca de 10 a 30 mg del
40 ingrediente activo. El termino "dosificación unitaria desde" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en
45 asociación con un excipiente adecuado farmacéuticamente.

Para preparar las composiciones, uno o más compuestos de la invención son mezclados con un vehículo farmacéuticamente
50 aceptable. Luego de mezclado con la adición de los compuestos o del compuesto la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión, o similar. Las suspensiones liposomales también son adecuadas como los vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos conocidos por aquellos versados en técnica. La forma de la mezcla
55 resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo propuesto de administración y la solubilidad desde el compuesto en el portador o en el vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para disminuir o mejorar por lo menos uno de los síntomas de al enfermedad, desorden o condición tratada y
60 puede ser determinado empíricamente.

887
153

Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para administración de los compuestos suministrados aquí incluyen cualquier vehículo conocido por aquellos versados en la técnica que sea adecuado para el modo particular de administración. En la
5 adición, los materiales activos pueden ser también mezclados con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada o con materiales que suplementen la acción deseada o tengan otra acción. Los compuestos pueden ser formulados como el ingrediente farmacéuticamente activo solo en la composición o puede estar
10 combinado con otros ingredientes activos.

En donde los compuestos exhiben solubilidad insuficiente, los métodos para solubilizar pueden ser usados. Tales métodos son conocidos e incluyen, pero no se limitan a, usar codisolventes tal
15 dimetilsulfoxido (DMSO), usando tensoactivos como Twenn®, y disolución de bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como las sales o prodrogas también pueden ser usados en la formulación de las composiciones farmacéuticas efectivas.

20 La concentración del compuesto es efectiva para suministrar una cantidad luego de la administración que disminuya o mejore a por lo menos uno de los síntomas del desorden para lo cual el compuesto es administrado. Típicamente las composiciones son formuladas para una administración de dosificación única.

25 Los compuestos de la invención pueden ser preparados con portadores que los protegen contra la eliminación rápida en el cuerpo tal como una formulación en sus recubrimientos de liberación en el tiempo. Tales portadores se incluyen
30 formulaciones de liberación controlada, de modo que, pero sin limitarse a, sistemas de suministro microencapsulados. El compuesto activo es incluido en portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en la ausencia de efectos colaterales no
35 deseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede ser determinada empíricamente por medio de ensayar los compuestos en sistemas de modelado en vitro y en vivo para el desorden tratado.

40 Los compuestos y composiciones de la invención pueden encerrarse en contenedores de dosis única o múltiple. Los compuestos encerrados y las composiciones pueden estar provistos en kits, por ejemplo partes de componentes que incluyen que pueden ser ensamblados para su uso. Por ejemplo un inhibidor de compuesto en
45 forma liofilizada y un diluyente adecuado pueden suministrarse como componente separados para combinarse antes de su uso. Un Kit puede incluir un compuesto inhibidor y un segundo agente terapéutico para co-administración. El inhibidor y el segundo agente terapéutico pueden ser suministrados como partes de
50 componentes separados. Un Kit puede incluir una pluralidad de contenedores, cada contenedor contiene una o más dosis de unidad del compuesto de la invención. Los contenedores están adaptados preferiblemente para el modo deseado de administración, incluyendo, pero sin limitarse a tabletas, cápsulas de gel,
55 cápsulas de liberación sostenida, y similares para administración oral, productos de depósito, jeringas prellenadas, ampollas, frascos y similares para administración paraenteral, y parches, almohadillas, cremas y similares para administración tópica.

854
856

La concentración del compuesto activo en la composición de la droga dependerá de la absorción, inactivación, y velocidades de excreción del compuesto activo, el programa de dosificación y la cantidad administradas lo mismo que otros factores conocidos por
5 aquello versados en la técnica.

El ingrediente activo puede ser administrado de una sola vez, o puede ser dividido en un número de dosis más pequeñas para ser administrado a intervalos de tiempo. Debe entenderse que la
10 dosificación precisa y duración del tratamiento es una función de la enfermedad que va a ser tratada y puede ser determinada empíricamente usando protocolos de ensayo conocido o por extra población a partir de datos de ensayos en vivo o en vitro. Debe notarse que las concentraciones y valores de dosificación pueden
15 también variar con la severidad de la condición que va a hacer aliviada. También debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados durante el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona
20 que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos aquí son ilustrativos solamente y no tienen el propósito de limitar el alcance o práctica de las composiciones re-ivindicadas.

Si una administración oral es deseada, el compuesto de ser suministrado en una composición que lo proteja del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo como la composición puede ser formulada en dentro de un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el
30 intestino. La composición puede ser también formulada en combinación con una anti-ácido u otro de tales ingredientes.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible y pueden ser comprimidas en tabletas o
35 encerradas en cápsulas de gelatina para el propósito de la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden estar incorporados con excipientes y ser usados en la forma de tabletas, cápsulas, o trochas. Los agentes aglomerantes farmacéuticamente compatibles y materiales ayudantes pueden ser
40 incluidos como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares pueden tener cualesquiera de los siguientes ingredientes y compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante tal, sin limitarse a, goma tragacanto, acasi almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como celulosa microcristalina, almidón o lactosa; un agente de desintegración tal como pero sin limitarse a, ácido alquímico o almidón de maíz; un lubricante tal como pero sin limitarse a, mesearato de magnesio; un recubridor tal como pero sin limitarse a:
50 a: dioxidocoloidal de silicio; un agente endulzante tal como la sacarosa o la sacarina; y un agente saborizante tal como la menta, salicilato de metilo o saborizante de frutas.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula esta puede contener, en adición al material del tipo anterior un portador líquido tal como un aceite graso. En adición, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios de otros materiales, que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo recubrimientos de azúcar de otros agentes entéricos. Los
60 compuestos también pueden ser administrados como un componente de

855
837

un elixer, suspensión, jarabe, galleta. Goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener en adición a los compuestos activos, sacarosa como un agente endulzante y ciertos preservativos tintas, colorantes y saborizantes.

5

Los materiales activos tan bien pueden ser mezclados con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada.

10 Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación paraenteral, intradermal, subcutánea, o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal con agua para inyección, solución salina, aceite fijo, un aceite vegetal de ocurrencia natural tal como aceite de sésame, aceite de
15 coco, aceite de mini, aceite de semilla de algodón, y similares, o un vehículo graso sintético tal como oleato de etilo, y similares polietilenglicol, glicerina propilenglicol, u otros disolventes sintético; agentes antimicrobiales tal como bencil alcohol y metilparabenos, antioxidantes tales como; ácido ascórbico y
20 bisulfito de sodio; agentes quelante tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); amortiguadores tales como acetato citratos, y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como el cloruro de sodio y la destroza. Las preparaciones paraenterales pueden estar encerradas en ampollas,
25 jeringar desechables, o frascos de dosis múltiples hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado. Los amortiguadores, preservativos, antioxidantes, y similares pueden estar incorporados como se requiera.

30 En donde la administración es intravenosa, portadores adecuados incluyen las salinas fisiológicas, las salina amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contengan agentes espesantes y solubilizantes tal como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol, y mezclas de ellos. Las suspensiones
35 liposomales incluyen liposomas de tejido objetivo que también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Están pueden estar preparas con métodos conocidos por ejemplo, como se describe en la patente Estaudinense número 4,522,811.

40 El compuesto activo puede estar preparado con vehículos que protejan el compuesto contra la eliminación rápida por parte del cuerpo, tal como formulaciones de liberación en el tiempo. Tales vehículos incluyen formulaciones de liberación controlada, tal, pero no limitados a implantes y sistemas de suministro
45 microencapsulados, y polímetros biodegradables, biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etinilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y similares. Los métodos para la preparación de tales formulaciones son bien conocidas por aquello basados en al técnica.

50

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, depo-IM, SQ y depo-SQ), sublingualmente, intranasalmente (inhalaciones), intratecalmente, tópicamente, o
55 rectalmente las formas de dosificación conocidas por aquellos versados en la técnica son adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados enteralmente o parenteralmente. Cuando se administran oralmente
60 los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma

- de dosificación usuales para administración oral como es bien conocido por aquello versado en la técnica. Estas formas de dosificación incluyen las formas de dosificación unitarias sólidas usuales de tabletas y cápsulas lo mismo que las formas de dosificación líquida tales como soluciones, suspensiones. Cuando las formas de dosificación sólidas son usadas se prefieren que ellas tengan, o sean del tipo de liberación sostenida de modo que los compuestos de la invención requieran ser administrados una vez o dos veces diarias.
- Las formas de dosificación oral son administradas al paciente 1, 2, 3, o 4 veces al día. Es preferido que los compuestos de la invención sean administrados 3 o menos veces más preferiblemente 1 o 2 veces diarias. Por lo tanto es preferido que los compuestos de la invención sean administrados en forma de dosificación oral. Se prefiere que cualquiera que sea la forma de dosificación oral usada, sea diseñada de modo que se proteja a los compuestos de la invención del ambiente ácido del estomago. Las tabletas con recubrimiento entérico son bien conocidas por aquellos versados en la técnica. En adición, las cápsulas llenadas con esferas pequeñas cada una recubierta para ser protegida del ácido del estómago, son también conocidos por aquellos versados en la técnica.
- Cuando se administran oralmente, una cantidad administrada terapéuticamente efectiva para inhibir la actividad beta-secretasa para inhibir la deposición de A beta, o para tratar o impedir AD es entre cerca de 0,1 mg /día acerca de 1000 mg/día, se prefiere que la dosificación oral sea entre cerca de 1 mg/día a cerca de 100 mg/día. Más preferido es que la dosificación oral sea entre 5 mg/día a cerca de 50 mg/día. Se entiende que aun que un paciente puede ser iniciado con una dosis esta dosis puede ser variada durante el tiempo a medida que cambia la condición del paciente.
- Los compuestos de la invención también pueden ser suministrados ventajosamente en una formulación de dispersión de nanocrystal. La preparación de tales formulaciones se describe, por ejemplo en la patente Estandinense 5,145,684. Las dispersiones nanocrystalinas de los inhibidores de la proteasa del HIV y su método de uso de describen en la US 6,045,829. Las formulaciones nanocrystalinas típicamente proporcionan una mayor biodisponibilidad de los compuestos de la droga.
- Los compuestos de la invención pueden ser administrados parenterlmente, por ejemplo, por IV; IM depo-IM SC, o depo-SC. Cuando se administran parenteralmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de 0,5 a cerca de 100 mg/día, preferiblemente de cerca de 5 a 50 mg diarias debe ser suministrada. Cuando una formulación de depósito es usada por inyección una vez al mes o una vez cada dos semanas, la dosis debería ser entre 0,5 mg/día acerca de 50 mg/día, o una dosis mensual de 15 mg a cerca de 1.500 mg. En parte porque el olvido de los pacientes don la enfermedad de Alzheimer, se prefiere que dosificación parenteral sea una formulación DEEP.
- Los compuestos de la invención pueden ser administrados sublingualmente. Cuando se dan sublingualmente los compuestos de la invención deben ser dados 1 a 4 veces al día en las cantidades descritas anteriormente para la administración IM.

889
ESA

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados intranasalmente. Cuando se dan por esta ruta, la dosificación apropiada son un rociado nasal o un polvo seco y es conocido por aquello versado en la técnica. La dosificación de los compuestos de la invención para la administración intranasal es la cantidad descrita anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados intratecalmente. Cuando se dan por esta vía la forma de dosificación apropiada puede ser un a forma de dosificación parenteral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. La dosificación de los compuestos de la invención para la administración intratecal es la cantidad descrita para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados tópicamente. Cuando se dan por esta vía, la forma de dosificación apropiada es una crema, ungüento, o un parche. Debido a que la cantidad de los compuestos de la invención al ser administrados, el parche es preferido. Cuando se administra tópicamente la dosificación esta entre 0,5 mg/día a cerca de 200 mg/día. Debido a que la cantidad que puede ser suministrada por un parche es limitada dos o más parche pueden ser utilizados. El número y el tamaño del parche no es importante lo que es importante es que una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la invención sea suministrad como es conocido por aquellos versados en la técnica. Los compuestos de la invención pueden ser administrados rectalmente por supositorio como es bien conocido por aquello versado en la técnica. Cuando se administra por supositorio la cantidad terapéuticamente efectiva varia entre 0,5 mg cerca de 500 mg.

Los compuestos de la invención pueden ser administrado por implantes como bien conocidos por aquello versados el la técnica. Cuando se administra un compuesto de la invención por implante la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad descrita anteriormente para la administración depot.

La invención aquí es los nuevos compuestos de la invención y nuevos métodos de usar los compuestos de la invención. Dado un compuesto particular de la invención y una forma de dosificación deseada, una persona versada en la técnica podría saber como prepara y administrar la forma de dosificación apropiada.

Los compuestos de la invención son usados en la misma manera, por las mismas rutas de administración, usando la misma formas de dosificación farmacéutica, y en el mismo programa de dosificación que se describió anteriormente, para impedir enfermedades o tratar pacientes con MCI (deterioro cognitivo suave) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en aquellos que progresarían de MCI a AD para tratar o impedir el síndrome de Dawn, para tratar humanos que tengan hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Dutc, para tratar la angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias globales únicas o irrecurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencia de origen mezclado vascular y degenerativo, demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con palsia supranuclear progresiva demencia asociada con degeneración

858
860

cortical basal, y la enfermedad de Alzheimer de tipo cuerpo Lewy difuso.

5 Los compuestos de la invención pueden ser usados en combinación con cada uno de otro y con otros agentes terapéuticos o productos usados para tratar o impedir las condiciones dadas anteriormente. Tales agentes o productos se incluyen: inhibidores de acetil colina esterasa tal como la tacrina (tretrahidroaminmoacridina, con marca registrada COGNEX[®]), hidrocloreuro de donepecilo, 10 (comercializada como Arizpt[®] y rivastigmina comercializado co Exelon[®]); inhibidores del gama-secretasa; agentes antiinflamatorios tales como inhibidores de ciclooxigenasa II, antioxidantes tales como la vitamina E y guicolidas; productos inmunológicos, tales como por ejemplo inmunización con péptido A beta o administración 15 de anticuerpos de péptido anti a beta; estatinas; y agentes neuro tráficos directos o indirectos tales como cerebrolisin[®] AIT-082 (emeliot, 2000, Acrh. Neurol. 57:454), y otros agentes neurotrópicos del futuro.

20 En adición, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como con inhibidores de P-glicoprote (P-pg). El uso de inhibidores P-pg es conocido por aquellos versados conocedores de l técnica. Ver por ejemplo *Cancer Research*, 53, 4595-4602 (1996) Publicaciones Internacionales WO 99/64001 y WO 01/10387. La cosa 25 importante del nivel sangre del inhibidor P-pg sea tal que ejerza su efecto al inhibir P-pg de disminución en los niveles de sangre del cerebro de los compuestos de la presente invención. A este fin, el inhibidor de P-pg y los compuestos de la presente invención pueden ser administrados al mismo tiempo, por vía igual 30 o diferente de administración o a tiempos diferentes. La cosa importante no es el tiempo de administración sino tener un nivel de sangre efectivo del inhibidor de p_pg.

35 Los inhibidores de P-pg incluyen ciclosporina A , verapamilo, tamoxifen, quinidina, vitamina E -TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamizina, 10,11 metanodibenzosuberano. Fenoptiacinas, derivados de acridina tales como GF120918. LY335979, PCS 102,918 y otros esteroides. Debe entenderse que los agentes adicionales serán encontrados que tiene la misma función y 40 también son considerados útiles.

Los inhibidores de P-pg que pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), tópicamente, sublingualmente, rectalmente, intranasalmente, intratecalmente, y 45 por implante la cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores P-pg esta cerca de 0,1 a 300 mg/kg/día preferiblemente de 0,1 a cerca de 150 mg/kg/día. Se entiende que aunque un paciente puede iniciarse con una sola dosis, esta dosis puede poder ser variada durante el tiempo amedida que cambia la condición del 50 paciente.

Cuando se administra oralmente los inhibidores P-pg pueden ser administrados en forma de dosificación usuales para administración oral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. 55 Estas formas de dosificación incluyen las formas de dosificación unitarias sólidas usuales de tabletas y cápsulas lo mismo que las forma de dosificación liquida tales como soluciones, suspensiones y elixires. Cuando las formas de dosificación sólida son usadas se prefiere que estas sean del tipo deliberación sostenida de modo 60 que los inhibidores P-gp requieran ser administrados una o dos

889
861

veces al día. Las formas de dosificación oral son administradas ala paciente una a cuatro veces al día. Se prefiere que los inhibidores de P-gp sean administrados tres o menos veces al día más preferiblemente una o dos veces al día. Así es preferido que los inhibidores P-gp sean administrados en formas de dosificación sólida y adicionalmente se prefiere que las formas de dosificación sólidas sean formas de liberación sostenida que permitan una dosificación una o dos veces al día. Se prefiere que cualquiera que sea la forma de solidificación usada, esta este diseñada de modo que se proteja a los inhibidores de P-gp del ambiente ácido del estómago tabletas cubiertas entericamente son bien conocidas por aquellos versados en la técnica. En adición, las cápsulas llenadas con pequeñas esferas cada una recubierta para protegerlas del ácido del estomago, son también conocidos por aquellos versados en las técnica.

En adición los inhibidores de P-gp pueden ser administrados parenteralmente. Cuando se administran parenteralmente ellos pueden ser administrados por IV; IM depo-IM, SQ o depo SQ.

Los inhibidores de p-gp pueden ser dados sublingualmente. Cuando se dan sublingualmente, lo inhibidores de P-gp deberían ser dados una a 4 veces al día en la misma cantidad para la administración IM.

Los inhibidores de P-gp pueden ser dados intranasalmente. Cuando se dan por esta ruta de administración, las formas de dosificación apropiadas son el spray nasal o polvo seco como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. La dosificación de los inhibidores P-gp para administración intranasales es la misma que para la administración IM.

Los inhibidores P-gp pueden ser dados intratecalmente. Cuando se dan por esta ruta de administración la formula de dosificación apropiada puede ser una forma de dosificación parenteral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser dados tópicamente. Cuando se da por esta ruta de administración, la forma de dosificación apropiada es una crema ungüento o parche. Debido a que la cantidad de los inhibidores P-gp requerida para ser administrada el parche es el preferido. Sin embargo la cantidad que puede ser suministrad por un parche es limitada, por lo tanto, dos o más parches pueden ser requeridos. El número y el tamaño de los parches no es importante. Lo que es importante es que la cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores P-gp sea suministrada como es bien conocido por aquellos versados en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser administrados rectalmente por supositorio como es bien conocido por aquello versado en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser administrados por implantes como es bien conocido por los versados en técnica.

No hay nada novedoso de la vía de administración o las formas de dosificación para administrar los inhibidores P-gp. Dado un inhibidor particular de P-gp, y una forma de dosificación deseada, un versado en la técnica podría conocer como preparar la forma de dosificación apropiada para los inhibidores P-gp.

Debería ser evidente para aquellos versados en la técnica que la dosificación exacta y frecuencia de administración dependerá de los compuestos particulares de la invención administrada, las condiciones particulares hacer tratada, la severidad desde la condición, la edad, peso, condición general física del paciente particular, y otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando como es bien conocido para los médicos de administración inversados en esta técnica.

10 Inhibición del Rompimiento de APP

Los compuestos de la invención inhiben el rompimiento del APP entre Met595 y Asp596 numerados para la isoforma APP695, o un mutante de la misma, o en un sitio correspondiente a una isoforma diferente tal como APP751 o APP 770, o una mutante de ellas (algunas veces referida como el "sitio beta-secetas"). Aunque se ha deseado ligarse por una teoría particular, la inhibición de actividad de la beta-secetasa se piensa que inhibe la producción del péptido beta amiloide (a beta). La actividad inhibitoria se demuestra en uno de una variedad de ensayos de inhibición en donde en rompimiento de un sustrato APP en la presencia de un encima b-secetasa es analizado en la presencia del compuesto inhibitorio bajo condiciones normalmente suficientes para resultar en el rompimiento en el sitio de beta-secetasa. La reducción del rompimiento APP en el sitio de rompimiento beta-secetasa comparado con un control no tratado o inactivo se correlaciona con la actividad inhibitoria. Los sistemas de ensayo que pueden ser usados para demostrar la eficacia de los inhibidores de compuesto de la invención son conocidos. Los sistemas de ensayo representativos se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses No. 5,942,400, 5,744,346, así como también en el ejemplo de adelante.

La actividad enzimática de la beta-secretasa y la producción de A-beta puede ser analizada in vitro o in vivo, usando sustratos naturales, mutados y/o sintéticos de APP, en enzima natural, mutado y/o sistemática, y el compuesto de ensayo. El análisis puede involucrar células primarias o secundarias que expresan el APP y el enzima nativo, mutante y/o sintético, modelos de animales que expresan el APP y el enzima nativo, o se pueden utilizar modelos de animales transgénicos que expresan el sustrato y el enzima. La detección de la actividad enzimática puede ser por análisis de uno o mas de los productos escisión, por ejemplo, por inmunoensayo, ensayos fluorométricos o cromogénicos, HPLC, u otros medios de detección. Los compuestos inhibitorios son determinados como aquellos que tienen la habilidad para disminuir la cantidad de producto de escisión de beta-secretasa producido en comparación con un control en donde el rompimiento mediado por la beta-secretasa en el sistema de reacción es observado y medido en la ausencia de los compuestos inhibitorios.

Beta-secretasa

Varias formas del enzima beta-secretasa son conocidas, y están disponibles y útiles para el ensayo de la actividad de enzima y la inhibición de la actividad del enzima. Estos incluyen formas del enzima nativa, recombinantes y sintéticas. La beta-secretasa humana es conocida como enzima beta de rompimiento del sitio APP (BACE), Asp2, y memapsina 2, y ácido caracterizada, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,744,346 y publicada en las

861
(6)

solicitudes de patente PCT WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, y WO00/17369, lo mismo que en publicaciones de literatura (Hussain et. Al., 1999, Mol.Cell.Neurosci. 14:419-427; Vassar et. al., 1999 Science 286:735-741; Yan et.al., 1999, Nature 402:533-537; Sinha et.al., 1999, Nature 40:537-540; y Lin et, al., 2000, PNAS USA 97:1456-1460). Las formas sintéticas del enzima también han sido descritas (WO98/22597 y WO00/17369). La beta-secretasa puede ser extraída y purificada de tejido de cerebro humano y puede ser producida en células, por ejemplo células de mamíferos que expresan el enzima recombinante.

Los compuestos preferidos son efectivos para inhibir el 50% de la actividad enzimática de la beta-secretasa a una concentración de menos de 50 micromolar, preferiblemente una concentración de 10 micromolar o menos, mas preferiblemente 1 micromolar o menos, y mas preferiblemente 10 nanomolar o menos.

Sustrato APP

Los ensayos que demuestra la inhibicion del rompimiento medido por beta-secretasa del APP pueden utilizar cualquiera de las formas conocidas de APP, incluyendo el isotipo "normal" de amino ácido 695 descrito por Kang et.al., 1987, Nature 325:733-6, el isotipo del amino ácido 770 descrito por Kitaguchi et.al., 1981, Nature 331:530-532, y variantes tales como la mutacion sueca (KM670-1NL) (APP-SW), la mutación londinense (V7176F), y otras. Ver por ejemplo, la patente estadounidense No 5,766,846 y también Hardy, 1992, Nature Genet. 1:233-234, para una revisión de mutaciones variantes conocidas. Los sustratos adicionales útiles incluyen la modificación del amino ácido dibásico, el APP-KK descrito, por ejemplo en la WO00/17369, fragmentos de APP, y péptidos sintéticos que contienen el sitio de rompimiento del beta-secretasa, el tipo nativo (WT) o la forma mutada, por ejemplo, SW, como se describió, por ejemplo, en la patente U.S. No 5,942,400 y WO 00/03819.

El sustrato APP que contiene el sitio de rompimiento del beta-secretasa del APP (KM-DA o NL-DA) por ejemplo, un péptido completo de APP o variante, un fragmento de APP, un APP recombinante o sintético, o un péptido de fusión. Preferiblemente, el péptido de fusión incluye el sitio de rompimiento de beta-secretasa fundido a un péptido que tiene una parte útil para el ensayo enzimático, por ejemplo, que tiene propiedades de aislamiento y/o detección. Tales partes incluyen por ejemplo, un epítipo antigénico para ligado de anticuerpo, una etiqueta u otra parte de detección, un sustrato de ligado, y similares.

Anticuerpos

Las características de los productos de rompimiento de APP pueden ser medidas por inmunoensayo usando varios anticuerpos, como se describió, por ejemplo, en Pirttila et.al., 199, Neuro.Lett. 249:21-4 y en la patente estadounidense No. 5,612,486. Los anticuerpos útiles para detectar la A-beta incluyen, por ejemplo, el anticuerpo monocromal 6E10 (Senetek, St.Louis, MO) que específicamente reconoce un epítipo sobre los amino ácidos 1-16 del péptido A beta; anticuerpos 162 y 164 (New York State Institute for Basic Research, State Island, NY) que son específicos para el A beta humano entre 1-40 y 1-42. Respectivamente; y anticuerpos que reconocen la región de unión del péptido beta-amiloide, el sitio entre los residuos 16 y 17,

862
864

como se describió en la patente estadounidense No 5,593,846. Los anticuerpos elevados contra un péptido sintético de los residuos 591 a 596 del APP y el anticuerpo SW192 que se eleva contra el 590-596 de la mutación sueca son también útiles en el inmunoensayo del APP y sus productos de escisión, como se describió en la patente estadounidense No 5,604,102 y 5,721,130.

Sistemas de ensayo

Los ensayos para determinar el rompimiento o la escisión el APP en el sitio de escisión beta-secretasa son bien conocidos en la técnica. Ejemplos ilustrativos, se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,744,346 y 5,942,400, y se describen en los ejemplos que siguen.

Ensayos de Células Libres

Ensayos ilustrativos que pueden ser usados para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención son descritos, por ejemplo, en la WO 00/17369, WO 00/03819, y las patentes estadounidenses No 5,942,400 y 5,744,346. Tales ensayos pueden ser llevados acabo en incubaciones de célula libre o en incubaciones celulares usando células que expresan una beta-secretasa y un sustrato de APP que tiene un sitio de escisión de beta-secretasa.

Un sustrato de APP que contiene el sitio de escisión o rompimiento del beta-secretasa del APP, por ejemplo, un APP completo o variante, un fragmento de APP, o un sustrato de APP recombinante o sintético que contiene la secuencia de amino ácido: KM-DA o NL-DA, es incubado en la presencia del enzima beta-secretasa, un fragmento de la misma, o una variante del polipéptido sintético recombinante que tiene la actividad beta-secretasa y es efectivo para romper el sitio de rompimiento beta-secretasa de APP, bajo condiciones de incubación adecuadas para la actividad de escisión del enzima. Los sustratos adecuados opcionalmente incluyen derivados que pueden ser proteínas de fusión o péptidos que contienen los péptidos del sustrato y una modificación útil para facilitar la purificación o detección del péptido o sus productos de escisión beta-secretasa. Las modificaciones útiles incluyen la inserción de un epítipo antigénico conocido para ligar el anticuerpo; el enlace de un marcador o parte detectable, el enlace de un sustrato del ligado, y similares.

Las condiciones de incubación adecuada para una célula libre en el ensayo in vitro incluye por ejemplo: aproximadamente 200 nanomolar a 10 micromolar de sustrato, aproximadamente 10 a 200 picomolar de enzima, y aproximadamente 0,1 nanomolar a 10 micromolar del compuesto inhibidor, en solución acuosa aproximadamente un pH entre 4-7, aproximadamente 37 grado C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 3 horas. Estas condiciones de incubación son ilustrativas solamente, y pueden ser variadas según lo requerido para los componentes del ensayo particular y/o el sistema de medición deseado. La optimización de las condiciones de incubación para los componentes del ensayo particular deberían tener en cuenta la enzima beta-secretasa específica usada y su pH óptimo, cualquier enzimas adicionales y/o marcadores que puedan ser usados en el ensayo y similares. Tal optimización es rutina y no requiere experimentación adicional.

863
863

Un ensayo útil utiliza un péptido de fusión que tiene una proteína que liga la maltosa (MBP) fundida a un terminal C de los Amino ácidos 125 del APP-SW. La porción MBP es capturada sobre un sustrato de ensayo por el anticuerpo de captura anti-MBP. La incubación de la proteína de fusión capturada en la presencia del beta-secretasa resulta en el rompimiento del sustrato en el sitio de rompimiento beta-secretasa. El análisis de la actividad de rompimiento puede ser, por ejemplo, por inmunoensayo de los productos de escisión. Uno de tales inmunoensayo detecta un epítipo único expuesto en el terminal carboxi de la proteína de fusión escindida, por ejemplo, usando el anticuerpo SW192. Este ensayo esta descrita, por ejemplo, en la patente estadounidense No 5,942,400.

15 Ensayo Celular

Numerosos ensayos con base en células pueden ser usados para analizar la actividad beta-secretasa y/o procesar el procesamiento del APP para liberar el A beta. El contacto de un sustrato de APP con un enzima de beta-secretasa dentro de la célula y en la presencia o ausencia de un compuesto inhibidor de la invención puede ser usado para demostrar la actividad inhibitoria del beta-secretasa del compuesto. Preferiblemente, el ensayo en la presencia de un compuesto inhibitorio útil suministra por lo menos cerca de 30%, más preferiblemente cerca de 50% de inhibición de la actividad enzimática, cuando se compara con un control no inhibido.

En una modalidad, las células que expresan naturalmente la beta-secretasa son usadas. Alternativamente, las células son modificadas para expresar una enzima de beta-secretasa recombinante o variante sintética como se discutió anteriormente. El sustrato de APP puede ser agregado al medio de cultivo y es expresado preferiblemente en las células. Las células que expresan naturalmente la APP las formas variante o mutante del APP, o las células transformadas para expresar un isoformo una isoforma de APP, mutante o variante de APP, APP recombinante o sintético, fragmento de APP o péptido de APP sintético o proteína de fusión que contiene el sitio de escisión del APP de la beta-secretasa pueden ser usados, siempre que el APP expresado se le permita entrar en contacto con el enzima y la actividad de escisión enzimática pueda ser analizada.

Las líneas de células humanas que normalmente procesan el A beta de APP suministran medios útiles para el ensayo de actividades inhibitorias de los compuestos de la invención. La producción y liberación de A beta y/o otros productos de escisión en el medio de cultivo puede ser medidos, por ejemplo por inmunoensayo, tal como el Western blot o el inmunoensayo de enzima ligada (EIA) tal como por ELISA.

Las células que expresan un sustrato APP y una beta-secretasa activa pueden ser incubados en la presencia de un compuesto inhibidor para demostrar la inhibición de la actividad enzimática cuando se comparo con un control. La actividad de la beta-secretasa puede ser medida por análisis de uno o más productos de escisión del sustrato de APP. Por ejemplo, la inhibición de la actividad beta-secretasa contra el sustrato de APP se esperaría que disminuya la liberación de beta-secretasa especifica e inducida por productos de escisión APP tales como la A beta.

804
866

Aunque tanto las células neurales como no neurales procesan y liberan el A beta, los niveles de la actividad beta-secretasa endógena son bajos y frecuentemente difíciles de detectar por EIA. El uso de tipos de células conocidas para tener actividad beta-secretasa mejorada, el procesamiento mejorado del APP en A beta, y/o la producción mejorada de A beta son por lo tanto los preferidos. Por ejemplo, la transfección de células con la forma mutante sueca de APP (APP-SW); con APP-KK; o con APP-SW-KK suministra células que tienen actividad de beta-secretasa mejorada y producen cantidades de A beta que pueden ser fácilmente medidas.

En tales ensayos, por ejemplo, las células que expresan el APP y la beta-secretasa son incubadas en un medio de cultivo bajo condiciones adecuadas para la actividad enzimática de la beta-secretasa y su sitio de escisión en el sustrato APP. Al exponer las células al compuesto inhibidor, la cantidad de A beta liberada en el medio y/o la cantidad de fragmentos CTF99 del APP en los lisatos de célula es reducido cuando se compara con el control. Los productos de escisión del APP pueden ser analizados, por ejemplo, por inmuno reacciones con anticuerpos específicos, como se discutió anteriormente.

Las células preferidas para el análisis de la actividad de beta-secretasa incluyen células neuronales humanas primarias, células neurales de animal transgénico primarias en donde el transgen es APP, y otras células tales como aquellas de una línea de células estables 293 que expresan APP, por ejemplo, APP-SW.

Ensayos in vivo: modelos de animales

Varios modelos de animales pueden ser usados para analizar la actividad beta-secretasa y/o el procesamiento del APP para liberar A beta, como se describió anteriormente. Por ejemplo, animales transgénicos que expresan el sustrato APP y el enzima beta-secretasa pueden ser usados para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención. Ciertos modelos de animal transgénico que han sido descritos por ejemplo, en la patente estadounidense Nos: 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 5,720,936; 5,850,003; 5,877,015; y 5,811,633, y en Ganes et.al., 1995, Nature 373:523. Los preferidos son animales que exhiben características asociadas con la patofisiología del AD. La administración de los compuestos inhibidores de la invención en ratones transgénicos descritos aquí suministran un método alternativo para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos. La administración de los compuestos en un vehículo farmacéuticamente efectivo y por vía de una ruta de administración que alcance el tejido objetivo en una cantidad apropiada terapéutica también se ha preferido.

La inhibición de la beta-secretasa mediada por el rompimiento del APP en el sitio de rompimiento beta-secretasa y de la liberación de A beta pueden ser analizadas en estos animales midiendo los fragmentos de rompimiento en los fluidos del cuerpo del animal tal como el fluido o tejido cerebrales. El análisis de los tejidos cerebrales para los depósitos de A beta o placas es preferido.

Al poner en contacto un sustrato APP con un enzima beta-secretasa en la presencia de un compuesto inhibitorio de la invención y bajo condiciones suficientes para permitir el rompimiento mediado enzimático del APP y/o la liberación de A beta del sustrato, los

865
867

compuestos de la invención son efectivos para reducir el rompimiento mediado por la beta-secretasa del APP en el sitio de rompimiento beta-secretasa y/o el efectivo para reducir las cantidades liberadas de A beta. En donde tal contacto es la administración de los compuestos inhibitorios de la invención en un modelo de animal, por ejemplo, como se describió anteriormente, los compuestos son efectivos para reducir la deposición de A beta en los tejidos del cerebro del animal, y para reducir el numero y/o tamaño de las placas beta-amiloide. En donde tal administración es aun sujeto humano, los compuestos son efectivos para inhibir o ralentizar el progreso de la enfermedad caracterizada por las cantidades mejoradas de A beta, para disminuir la progresión de la AD en, y/o impedir el establecimiento o desarrollo del AD en un paciente con riesgo para esta enfermedad.

Definiciones/abreviaturas

Las siguientes abreviaciones/definiciones son usadas intercambiabilmente aquí:

Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (° C).
TLC se refiere a cromatografía de capa delgada.
psi se refiere a libras/pulgada al cuadro.
h se refiere a horas.
HPLC se refiere a cromatografía de liquido a alta presión.
THF se refiere a tetrahidrofurano.
LDA se refiere a diisopropilamida de litio.
DMF se refiere a dimetilformamida.
DIPEA se refiere a diisopropiletilamina.
EDC se refiere a etil-(-dimetilaminopropil)carbodiimida o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
HOBf se refiere a 1-hidroxi benzotriazol.
HOAt se refiere a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.
HATU se refiere a O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniumhexafluorofosfato.
NMM se refiere a N-metilmorfolina.
NBS se refiere a N-bromosuccinimida.
TEA se refiere a trietilamina.
BOC se refiere a 1,1-dimetiletoxi carbonilo o t-butoxicarbonilo, -CO-O-C(CH₃)₃.
CBZ se refiere a benziloxicarbonilo, -CO-O-CH₂ fenil.
FMOC se refiere a carbonato de 9-fluorenilmetilo.
TFA se refiere a ácido trifluoracetico, CF₃-COOH.
CDI se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol.

Salinas se refiere a una solución de cloruro de sodio acuosa saturada.

La cromatografía (columna y cromatografía flash) se refiere a purificación/separación de compuestos expresados como (soporte, eluyente). Se debe entender que las fracciones apropiadas son puestas en combinación o concentradas para dar los compuestos deseados.

CMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética C-13, cambios químicos son reportados en ppm (δ) downfield de TMS.

866
868

RMN se refiere a espectroscopia por resonancia magnética nuclear (protón), los cambios químicos se reportan en ppm (d) downfield de TMS.

- 5 IR se refiere a espectroscopia de infrarrojos.
-fenilo se refiere a fenilo (C_6H_5).

- 10 MS se refiere a espectrometría de masa expresada como m/e, m/z o masa/unidad de carga. MH^+ Se refiere al ion positivo de un pariente mas de un átomo de hidrógeno. EI se refiere al impacto de electrón. CI se refiere a la ionización química. FAB se refiere al bombardeo rápido atómico.

- 15 HRMS se refiere a espectrometría de masa de alta resolución.
Éter se refiere a dietil éter.

- 20 Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables al paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y al químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación por parte del paciente y biodisponibilidad.

- 25 Cuando los solventes pares son usados en las proporciones de los solventes usados se dan en volumen/volumen (V/V).
Cuando la salubridad de un sólido en un disolvente es usada la proporción del sólido al disolvente se da en peso/volumen (P/v).

- 30 BOP se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio.

PBDSCL se refiere a cloruro de t-butildimetilsililo.

- 35 TBDMSOTf se refiera a éster de ácido t-butilmetilsilil-trifluorosulfónico.

Trisomida 21 se refiera al síndrome de DOWN.

- 40 APP proteína precursora de amiloide, se define como cualquier polipéptido APP, incluyendo variantes APP, mutaciones, e isoformas, por ejemplo, como se describió, en la patente estadounidense No. 5,766,846.

- 45 Un beta, péptido de amiloide beta, se definió como cualquier péptido que resulta del rompimiento mediado por beta-secretasa del APP, incluyendo los péptidos de los amino ácidos 39, 40, 41, 42, y 43, y que se extienden desde el sitio de rompimiento del beta-secretasa a los amino ácidos 39, 40, 41, 42, o 43.

- 50 Beta-secretasa (BACE1, Asp2, Memapsin 2) es una proteasa de aspartilo que media el rompimiento del APP en el borde del terminal amino del A beta. La beta-secretasa humana se ha descrito, por ejemplo en la WO00/17369.

- 55 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables al paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y al químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a

862

la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

5 Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir por lo menos un síntoma de la enfermedad que se esta tratado o para reducir o retarda el establecimiento de uno o mas marcadores clínicos o síntomas de la enfermedad.

10 La presente invención suministra compuesto, composiciones y métodos para inhibir la actividad del enzima beta-secretasa y la producción del péptido A- beta. La inhibición de la actividad de la enzima beta-secretasa detiene o reduce la producción de A beta del APP y reduce o elimina la formación de depósitos beta-
15 amiloides en el cerebro.

A menos que se defina de otra manera todos los términos científicos y técnicos usados aquí tienen el mismo significado que se entiendo comúnmente por aquellos versados en la técnica a los
20 cuales pertenece esta invención. Las descripciones en esta solicitud de todos los artículos y referencias, incluyendo las patentes se incorporan aquí como referencia.

La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes
25 ejemplos que no deben tomarse como limitativos de la invención en su alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Los materiales de partida y los intermedios diversos pueden ser
30 obtenidos de fuentes comerciales, preparados de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o preparados usando métodos sintéticos bien conocidos

Ejemplos

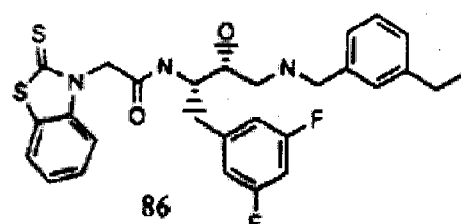
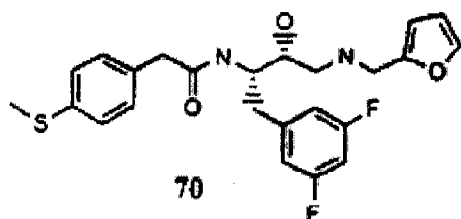
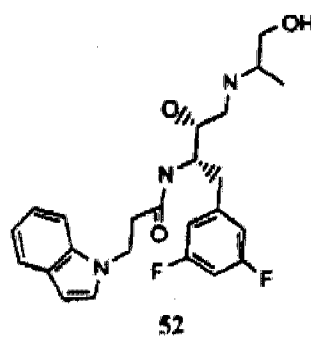
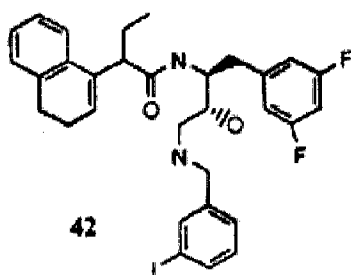
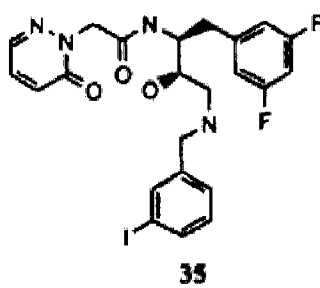
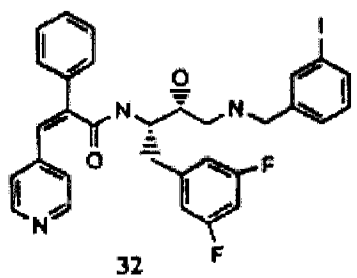
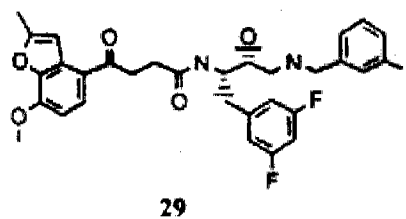
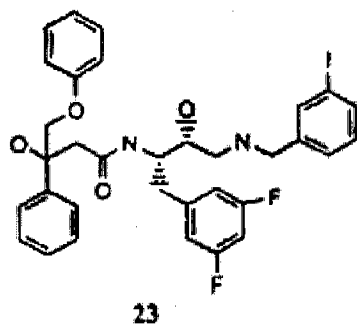
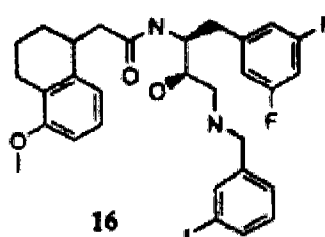
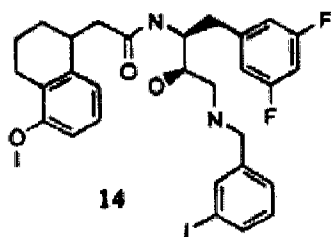
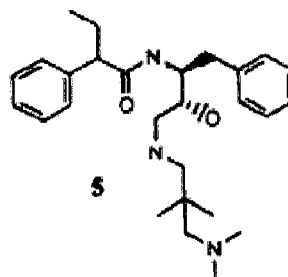
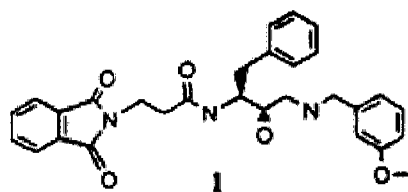
35 *Síntesis*

***Síntesis de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-arilo y heteroaril-
40 alquilamidas de fórmula (I), fórmula (Ia) y fórmula (Ib)***

Los siguientes compuestos en la tabla 1 se preparan esencialmente de acuerdo a los procedimientos descritos en los esquemas, ejemplos y preparaciones establecidos aquí. Los nombres de todos los compuestos aquí fueron generados al menos en parte mediante el
45 uso de un programa de nomenclatura Advanced Chemistry Development Inc. (ACD), IUAPC Name Versión 4, 4.5 o 5, o Chemdraw Ultra versions 6.0 o 6.02.

888
740

Tabla 1



871

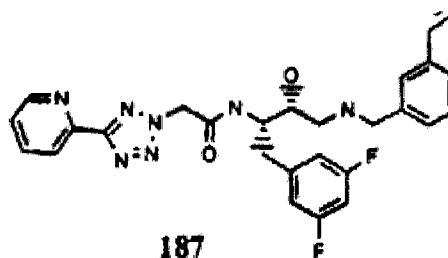
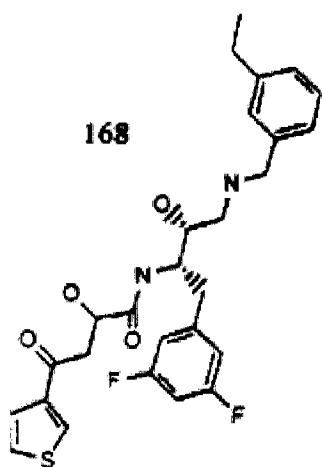
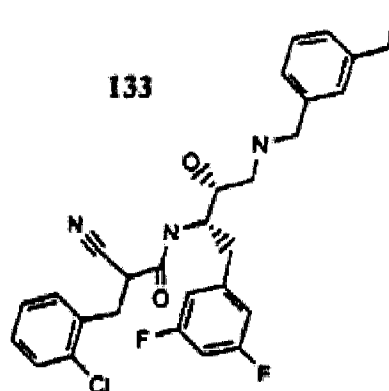
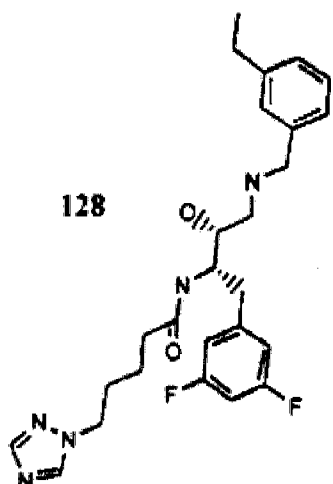
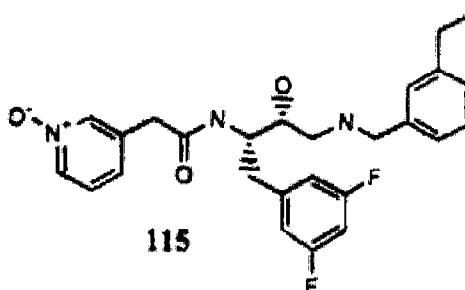
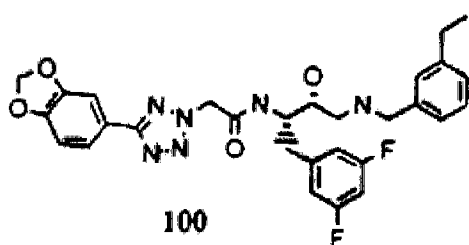


Tabla 2

5

Compu esto No.	Nombre del Compuesto	MS
1	Clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil}-3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)propanamida	538,199 4 HRMS Calcula do 538,201 2
2	Clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida	488,217 7 HRMS Calcula do 488,218 5

872

3	Clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil)-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanamida	479,232 5 HRMS Calcula do 479,234 6
4	N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida	437,3
5	N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(3-(dimetilamino-2,2-dimetilpropil)amino)-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida	440,3
6	N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(3-(dimetilamino-2,2-dimetilpropil)amino)-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida	440,3
7	N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletíl)amino]propil)-3-fenilbutanamida	431,3
8	N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil)-2-fenilbutanamida	411,3
9	Compuesto N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil)-3-fenilbutanamida con hidropéroxido de metilo (1:1)	411,3
10	Compuesto N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida con hidropéroxido de metilo (1:1)	411,3
11	N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida	411,3
12	Compuesto N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida con hidropéroxido de metilo (1:1)	397,3
13	N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida	397,3
14	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(5-metoxi-1,2,3,4 tetrahidronaftaleno-1-il)acetamida	635,82
15	2-{4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida	624.33
16	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-{4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil}acetanida	678,58
17	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-{4-[(metilsulfonilo)amino]fenil}acetamida	643,86
18	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-4-oxo-4-piridin-2-ilbutanamida	594,34
19	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-{4-[2-(4-metilpiperacín-1-il)etóxi]fenil}acetamida	693,43

88
873

20	2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida	624,82
21	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)butanamida	619,51
22	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-metilo-2-(2-metilo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida	635,44
23	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-hidroxi-4-fenoxi-3-fenilbutamida	687,89
24	2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}butanamida	655,88
25	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(4-fenoxifenil)butanamida	671,91
26	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-fenoxifenil)acetamida	643,85
27	2-[3-cloro-4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida	730,7
28	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,4-dimetilfenilo)-4-oxobutanamida	621,78
29	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2-metil-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida	677,83
30	4-[4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanamida]-1,1'-bifenil-2-carboxamida	712,97
31	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-{2-[(metilsulfonilo)amino]fenil}-4-oxobutanamida	686,89
32	(2z)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-fenil-3-piridin-4-ilprop-2-enamida	640,89
33	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida	682,87
34	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanamida	619,91
35	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetamida	569,67
36	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonilo)amino]-4-fenilbutanamida	672,93
37	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida	623,24

38	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]propanamida	619,38
39	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-tien-2-ilcarbonil)fenil]propanamida	675,74
40	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(6-metoxi-2-naftilo)propanamida	645,63
41	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida	634,68
42	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3,4-dihidronaftalen-1-il)butanamida	631,75
43	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	461,2
44	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida	465,2
45	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	440,2
46	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	421,2
47	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida compuesto con metilhidroperoxido	407,3
48	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-fenilpropanamida	439,3
49	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	469,3
50	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida	429,3
51	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	460,2
52	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	446,3
53	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	478,2
54	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]2-hidroxipropil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	468,2
55	N-{(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetilo)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	443,3

873
875

56	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	604
57	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	481,3
58	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	449,3
59	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	435,3
60	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	467,3
61	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	485,2
62	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	453,2
63	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	439,2
64	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	471,2
65	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-isopropifenil) acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	497,3
66	N-{(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	433
67	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-isopropifenil)acetamida	477,3
68	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-isopropifenil)acetamida	593
69	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metil hidroperoxido (1:1)	400,8
70	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	461,2
71	N-{(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	436,9

72	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-([2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	481,2
73	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	597
74	3-[2-(benciloxi)-4,6-dimetilfenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-3-metilbutanamida	727,97
75	2-[4-(benciloxi)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-acetamida	657,33
76	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-3-(2-fluorofenil)propanamida	583,79
77	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida	665,89
78	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-[2(dipropilamino)piridin-4-il]acetamida	553,4
79	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida	499
80	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida	469,3
81	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida	513,3
82	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida	525,4
83	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida	524,5
84	3-(1H-bencimidazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-3-hidroxi-3-propanamida	523,3
85	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida	538,5
86	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(2-tioxi-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetamida	542,4
87	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadizol-5-il)propanamida	536,4
88	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	521,4
89	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-((3-yodobencil)amino]propil)-2-(5-hidroxi-7-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)acetamida	525,3

826
817

90	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-[(4- metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-2- fenilacetamida	566,3
91	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-[5-(2- metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida	535,5
92	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)-3-metoxipropanamida	554,4
93	1-acetil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)- 3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2- fenilprolinamida	550,5
94	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-[2- metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5- il]propanamida	523,4
95	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-[3- metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1- il]acetamida	523,5
96	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-[6- etoxi-1H-bencimidazol-2-il]propanamida	551,4
97	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(2,3- dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida	536,5
98	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(2-oxo- 1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida	538,4
99	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(5- fenil-1H-tetraazol-1-il)acetamida	521,3
100	2-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2H-tetraazol-2- il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)acetamida	565,4
101	2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-((1S,2R)-1- (3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)hexanamida	550,5
102	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)propanamida	511,5
103	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(1,3- dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida	522,2
104	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,3- dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2- il)propanamida	536,3
105	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-oxo-4- fenilbutanamida	495,5
106	2-(5-acetiltien-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)acetamida	501,4
107	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-tien-2- ilacetimida	459,3

818

108	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(1,3- dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H- purin-7-il)acetamida	555,4
109	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-(3- hidroxifenil)-4-oxobutanamida	511,4
110	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-(3- metoxifenil)-4-oxobutanamida	525,4
111	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-(1H- indol-3-il)-4-oxobutanamida	534,3
112	2-(1-benzotieno-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxi-3-propil)acetamida	509,3
113	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(1,3- dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-9H- purin-9-il)acetamida	555,4
114	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2- hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida	551,4
115	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-(1-oxidopiridin-3- il)acetamida	470,3
116	2-(4-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3-(2H)-N- {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida	560,3
117	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(2,4- dihidroxi-1,3-tiazol-5-il)acetamida	492,3
118	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[2-(4- fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida	588,4
119	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(2- piridin-4-il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	571,4
120	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(2- metil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	508,5
121	2-(2H-1,2,3-benzotiazol-2-il)-N-((1S,2R)-1- (3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)butanamida	522,5
122	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-(1,3- dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2- hidroxibutanamida	566,4
123	2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il)-N- {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida	517,3
124	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(2- piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	537,4
125	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-{4- [(metilsulfonilo)amino]fenil}-4- oxobutanamida	588,4

87a

126	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-{4- [(metilsulfonilo)amino]fenil}-4-propanamida	560,4
127	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-5(1H- pirazol-1-il)pentanamida	485,4
128	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-5(1H- 1,2,4-triazol-1-il)pentanamida	486,5
129	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(1,3- dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2- il)propanamida	536,1
130	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(1H- imidazol-1-il)butanamida	471,3
131	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(2,6- dihidroxi pirimidin-4-il)acetamida	487,3
132	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(3- fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida	543,4
133	3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)propanamida	526,3
134	N-acetil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)- 3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-D- fenilalaninamida	524,4
135	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(4- metilfenil)-4-oxobutanamida	509,4
136	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(2- hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida	525,5
137	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(4-oxo- 4-tien-2-il)butanamida	501,3
138	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(2- naftil)-4-oxobutanamida	545,4
139	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)-butanamida	525,5
140	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(3- piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida	550,5
141	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-[3-(4- metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5- il]propanamida	565,5
142	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3- etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(2- fural)-4-oxobutanamida	485,4
143	4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)-butanamida	538,4
144	N-acetil-4-cloro-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2- hidroxiopropil)-fenilalaninamida	558,3

88

880

145	2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-acetamida	551,4
146	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida	561,4
147	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida	472,4
148	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida	514,4
149	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-3-[[(metilamino) carnil]amino]-3-tien-3-ilpropanamida	545,4
150	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[1-metil-3-(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida	552,4
151	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxabutanamida	567,5
152	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida	554,4
153	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanamida	552,5
154	2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanamida	566,4
155	4-(3,4-diclorofetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-oxobutanamida	563,3
156	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida	531,5
157	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida	545,4
158	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida	517,6
159	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida	565,4
160	4-dibenzo[b,d]furan-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-oxobutanamida	586,5
161	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida	547,4
162	2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida	509,4

163	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(3,4- dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida	551,5
164	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(3-oxo- 1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetamida	526,4
165	4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N- ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-4- oxobutanamida	580,4
166	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(3-oxo- 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida	508,5
167	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(4- hidroxifenil)-4-oxobutanamida	511,4
168	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2- hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida	517,4
169	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-fenil- 2-(1H-pirrol-1-il)acetamida	518,5
170	4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-((1S,2R)-1- (3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-4- oxobutanamida	545,4
171	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(5- metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2- il)acetamida	536,5
172	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(1-oxo- 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida	536,5
173	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-metil- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2- il)propanamida	536,4
174	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(1- metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida	520,4
175	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(2- tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamida	492,4
176	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-[4-(1H- pirrol-1-il)fenil]propanamida	532,4
177	2-(1-benzofuran-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2- hidroxiopropil)-2-metilpropanamida	521,4
178	4-(1-benzofuran-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2- hidroxiopropil)-4-oxobutanamida	535,4
179	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-4-(6- metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida	601,4
180	3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5- difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2- hidroxiopropil)propanamida	492,4

882

181	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-4-(4- metoxifenil)-4-oxobutanamida	525,4
182	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-4-(2,3- dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4- oxobutanamida	553,3
183	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-(2-oxo- 2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida	538,6
184	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(2-oxo- 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	510,4
185	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(2-oxo- 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida	509,4
186	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-4-(5- metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida	498,6
187	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(5- piridin-2-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida	522,4
188	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(5,7- dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2- il)acetamida	523,5
189	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-4-[5- (metilsulfinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]- 4-oxobutanamida	598,4
190	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-fenil- 2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida	552,4
191	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(5,6- dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidropiridin- 3-il)acetamida	514,3
192	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-(3-oxo- 2,1-benzisotiazol-1(3H)-yl)propanamida	540,4
193	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-fenil- 2-(1H-tetraazol-1-il)propanamida	535,5
194	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-[5-(4- metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida	535,4
195	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(3- idroxi-4-metilfenil)acetamida	483,2
196	N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-fenil- N,N-dipropilpentadiamida	
197	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2- fenilacetamida	453
198	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3- etilbenzil)amino]-2-hidroxi- propil}-2-(3- fluoro-4-propoxifenil)acetamida	530

581
883

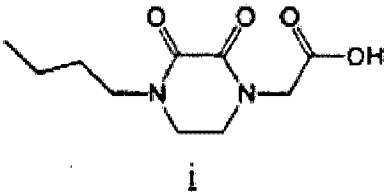
199	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(3-metoxi-propoxifenil)acetamida	541,8
200	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(4-etoxifenil)acetamida	497,6
201	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida	499,9
202	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxiberizil)amino]propil)-3-fenilpropanamida	469,3
203	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilpropanamida	467,3
204	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil)-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida	574,3
205	3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-Difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)aminol]-2-hidroxipropil)propanamida	513,3

Síntesis de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-cicloalquilo y heterociclil-alkuilamidas de fórmula (I), fórmula (Ic) y fórmula (Id)

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida (206)

Etapa A ácido (4-Butil-2,3-dioxo-piperazin-1-il)-acético



N-butiletilenediamina (2,0 ml, 14 mmol) y dietiloxalato (2,1 ml, 15 mmol) se agregan simultáneamente a iPrOH enfriado en hielo (30 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La mezcla es luego concentrada y purificada mediante cromatografía de destello eluando con 0,10 MeOH: 0,01 7N NH₃ en MeOH: 0,89 CH₂Cl₂ para dar una piperazina sólida aceitosa blanca. Esta piperazina (2,4 g, 14 mmol) se disuelve en DMF (25 ml), se enfría a 0 °C, y se ubica bajo nitrógeno, NaH (60% en aceite mineral, 0,62 g, 16 mmol) se agrega entonces y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla se ubica de nuevo sobre hielo y t-butilbromoacetato (2,3

882
88a

ml, 16 mmol) se agrega lentamente. La solución resultante se agita durante una hora a temperatura ambiente antes de que esta se apague mediante la adición de agua salobre y se diluya con EtOAc. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae adicionalmente tres veces con agua salobre, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra para dar un aceite amarillo-naranja. El producto se aísla mediante cromatografía de columna eluando con heptano: EtOAc con 1% de NH₃ 7N en metanol para dar el éster como un sólido cristalino blanco (1,4 g, 5,0 mmol, 36%) (M+H: 285,2). El éster es entonces convertido al ácido correspondiente i mediante la adición de ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución enfriada con hielo del éster (0,52 g, 2,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂, después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra bajo alto vacío para dar i.

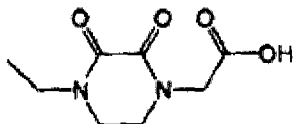
Etapa B Síntesis de 206

A una solución de i (0,12 g, 0,53 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol), y HOAT (0,09 g, 0,66 mmol) en 5 ml de DMF seco se agita durante una hora a temperatura ambiente antes de que se introduzca una solución de éster de bencilo de ácido [3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,20 g, 0,40 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol) en 5 ml de DMF seco. La solución resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se apaga entonces con la adición de HCl 1M, se diluye con EtOAc, y las fases se separan. El orgánico es extraído adicionalmente con HCl 1M 3x, NaHCO₃ saturado 3x, y agua salobre 3x. La fase orgánica se seca luego sobre Na₂SO₄, se concentra a un aceite naranja, y se purifica mediante cromatografía de columna elevando con heptano: EtOAc 1:1 para dar el producto N-prottegido como un sólido blanco (0,06 g, 0,09 mmol, 22%). El producto N-prottegido es luego combinado con 10% en peso de paladio sobre carbón activado (0,015 g, 20% en peso) en 10 ml de metanol y ubicado bajo 4 psi de H₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción es entonces filtrada, concentrada y purificada mediante cromatográfica de columna elevando con 0,04 MeOH: 0,01 NH₃ 7N en MeOH: 0,95 CH₂Cl₂ para lograr 206 como la base libre. La sal de HCl se prepara al disolver la base libre en 1 ml de metanol y agregar 2 ml de HCl metanólico 7N y concentrar la solución para dar 206 como la sal de HCl (0,03 g, 0,052 mmol, 60%) (M+H: 545,3).

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato 2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)acetamida (207)

Etapa A ácido (4-etil-2,3-dioxo-piperazin-1-il)-acético



A una solución de N-etilpiperazin-2,3-diona (1,0 g, 7,0 mmol) en 10 ml de t-butanol sobre hielo se agrega K₂CO₃ (1,1 g, 8,0 mmol). Después de agitar unos pocos minutos se introduce gota a gota t-butilbromoacetato (1,2 ml, 8,1 mmol) la mezcla resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El t-butanol es entices azeotropado con ciclohexano y el residuo se particiona entre EtOAc y agua salobre. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con HCl 1M 2x, NaHCO₃ saturado 2x, y agua salobre 2x; se seca sobre Na₂SO₄; y se concentra para dar el éster como un sólido blanco (0,35 g, 1,4 mmol, 19%). El éster es luego convertido al correspondiente ácido ii al agregar ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución fría de hielo del éster (0,35 g, 1,4 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente la solución de reacción se concentra bajo alto vacío para dar H en rendimiento cuantitativo.

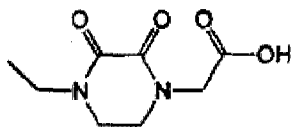
Etapa B

Una solución de II (0,27 g, 1,3 mmol), HOBT (0,27 g, 2 mmol) y EDC (0,36 g, 1,9 mmol) en 3 ml de DMF seco se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Esta solución se agrega luego a una solución de éster de bencilo de ácido [3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,63 g, 1,3 mmol) y N-metilmorfolino (0,90 ml, 8,2 mmol) en 3 ml DMF seco. La solución resultante es luego agitada durante toda la noche a temperatura ambiente tiempo en el cual es apagada mediante la adición de NaHCO₃ saturado y diluida EtOAc. Las fases son separadas y la fase orgánica se extrae adicionalmente con HCl 1M 1x, NaHCO₃ saturado 2x, y agua salobre 2x; se seca sobre Na₂SO₄; se concentra; y se purifica mediante cromatográfica de columna eluando con heptano: EtOAc 1:1: (500 ml) luego MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para dar el producto protegido. La base libre es luego preparada al combinar el producto protegido (0,17 g, 0,26 mmol) y un catalizador de Pearlman (0,04 g, 20% en peso) en 15 ml de metanol y ubicando la mezcla bajo 5 psi de H₂ durante 2,5 horas. La mezcla luego se filtra, corre a través de un pequeño tarugo de sílica gel, y se concentra para dar la base libre 207. Esta se convierte a la sal de HCl 207 al disolver la base libre 207 en 1 ml de metanol, agregando 2 ml de HCl metanólico 7N, y concentrado la solución para dar 207 como un sólido blanco (0,13 g, 0,21 mmol, 93%) (M+H: 517, 26).

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-[(1S, 2R)-1-(3,5 difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-propil]acetamida (208)

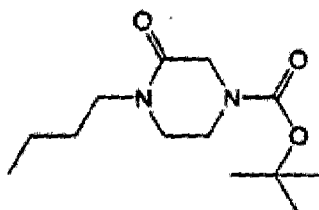
Etapa A tert-butil éster de ácido 3-oxo-piperazina-1-carboxílico



ii

Se disuelve oxopiperazina (3,38 g, 34 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 . se agrega Et_3N (9,5 ml, 68 mmol) seguido por Boc_2O (7,4 g, 34 mmol). La solución se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo durante el cual la reacción se apaga mediante la adición de agua salobre. La fases se separan y la fase orgánica se lava con agua salobre, KH_2PO_4 acuoso 1M y se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtra y se concentra para dar iii como un sólido blanco (6,1 g, 30 mmol, 90%). (MS: M+H: 199,0).

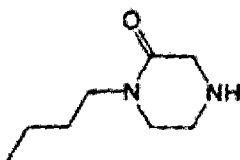
10 Etapa B tert-butil éster de ácido 4-Butil-3-oxo-piperazino-1-carboxílico



iv

Una solución de oxopiperazina iii (6,1 g, 30 mmol) y N- butil yoduro (3,5 ml, 31 mmol) en DMF anhidro 60 ml) y THF anhidro (20 ml) se agrega a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (1,32 g, 33 mmol) en 20 ml de DMF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. El baño frío se remueve y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, tiempo en el cual se apaga mediante la adición de agua salobre y se diluye con etil acetato. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua salobre y se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello sobre BIOTAGE 40 M con un eluante con 100 ml de heptano seguido por 3/1/96: MeOH/7N NH_3 en MeOH/ CH_2Cl_2 para dar iv como un aceite incoloro (6,8 g, 27 mmol, 89%). (MS: M+H: 257,4).

Etapa C 1-butil-piperazin-2-ona

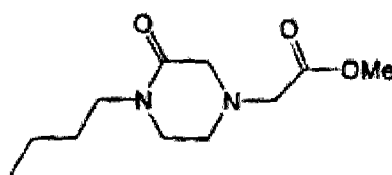


v

Oxopiperazina iv se disuelve en 10 ml de CH_2Cl_2 bajo N_2 y 15 ml de TFA se agregan. La solución se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 16 h. La solución bajo presión reducida, se disuelve en agua, basifica mediante la adición de NaOH sólido, y se extrae con etil acetato. Los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtra y se concentra para dar v como un aceite naranja (3 g, 19 mmol, 76%). (MS: M+H: 157,3).

885
887

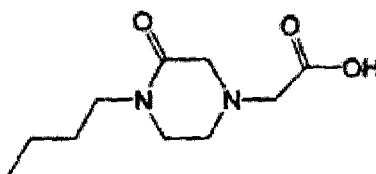
Etapa D metil éster de ácido (4-Butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acético



vi

5 Oxopiperazina v (0,4 g, 2,6 mmol) se combina con diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,2 mmol) en 5 ml de metanol sobre hielo, bajo N₂. Se agrega metil bromoacetato (0,27 ml, 2,9 mmol) gota a gota y la solución se le permite agitarse a temperatura ambiente 2 horas, tiempo en el cual se apaga mediante la adición de KH₂PO₄ 1 M y se diluye con etil acetato. Las fases se separan y
10 la fase orgánica se lava con KH₂PO₄ 1 M y se satura con NaHCO₃ acuoso. Las fases acuosas combinadas son retro extraídas con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatográfica de destello sobre una columna BIOTAGE 40S eluando con 500 ml de heptano seguido por 1/1: heptano/EtOAc y
15 9/1: CH₂Cl₂/MeOH para lograr v como un aceite incoloro (0,29 g, 1,3 mmol, 50%), (MS: M+H: 229,2).

Etapa E ácido (4-butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acético

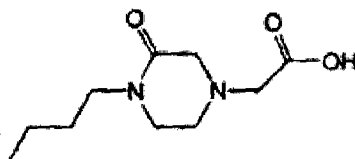


vii

20 Oxopiperazina vi se disuelve en 5 ml de metanol y la suspensión de monohidrato de hidróxido de litio (0,3 g, 7,1 mmol) en 5 ml de agua se agrega. La mezcla se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se suspende en agua. La mezcla se trata con 10 ml de
25 ácido acético y extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtra y se concentra para suministrar vii como un aceite incoloro (0,15 g, 0,7 mmol, 56%). (MS: M+H: 215,4)

30

Etapa F benciléster de ácido [3-[2-(4-butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acetilamino]-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(3-etil-bencil)-carbámico



vii

Se combina oxopiperazina vii (0,16 g, 0,75 mmol) con HOAt (0,11 g, 0,81 mmol) y HATU (0,31 g, 0,82 mmol) en 5 ml de DMF seco a 0° C bajo N₂. Después de 0,5 h se agrega una solución de diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,2 mmol) y bencil éster de ácido [3-amino-4-(3,5- difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,38 g, 0,81 mmol) en 5 ml DMF anhidro. A la solución se le permite agitarse durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apaga mediante la adición de HCl 1M y se diluye con acetato de etilo. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavan con HCl 1M, NaHCO₃ saturado y se secan sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello sobre una columna de BIOTAGE 40S eluando con 400 ml de heptano, seguido por 1 L de 2/1: heptano/EtOAc y 97/3: CH₂Cl₂/MeOH para dar H como un aceite amarillo (0,2 g, 0,3 mmol, 40%). (MS: M+H: 665,3)

Etapas G 208

Se disuelve oxopiperazina viii en 10 ml de metanol y se agrega hidróxido de paladio (II) (0,04 g). La mezcla se hidrogena a 3 psi durante 2 horas, se filtra y se concentra para dar un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía de destello sobre una columna de BIOTAGE 40S eluando con 97/3: CH₂Cl₂/MeOH seguida por 97/3: CH₂Cl₂/MeOH y 90/9/1: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 7N en MeOH para dar un aceite incoloro. El aceite se disuelve en MeOH 3 ml y se trata con 2 ml de HCl 1N en dietiléter. Los solventes se remueven bajo presión reducida para dar 208 como la sal de bis HCl (0,030 g, 0,05 mmol, 17%). (MS:M+H: 531,0).

Ejemplo 4

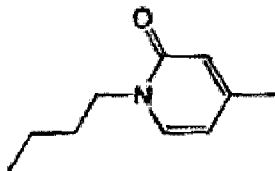
Síntesis de (2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-((1S, 2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)propanamida (209)

El compuesto **209** se prepara utilizando los métodos descritos anteriormente en Ejemplo 3 con la sustitución de metil (s)-2-(trifluorometilsulfonilo) propionato por metil bromoacetato para la Síntesis de intermedio vi. (MS: M+H: 229,2).

Ejemplo 5

Síntesis de 2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxiopropil)acetamida (210)

Etapas A 1-butil-4-metil-1H-piridin-2-ona



ix

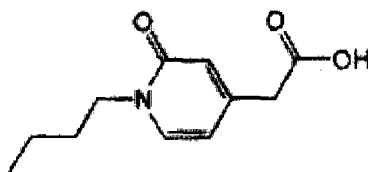
887
88a

Una solución de 2-bromo-4-metilpiridina (7,25 g, 42,1 mmol) y 1-yodobutano (5,8 ml, 50,6 mmol) se calienta a 100 °C durante 16 h. el residuo se titula con dietil éter para proporcionar una goma amarilla oscura. Se agrega alcohol Etilo (100 ml) seguido por la
5 adición de NaOH 1 N (50 ml). La solución se le permite agitarse durante 4 h y se agrega NaOH (1,5 g). Después de 2 h la solución se particiona entre etil acetato y H₂O y se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavan con agua soluble y se sacan sobre MgSO₄. La mezcla se filtra y se
10 concentra para dar un aceite oscuro que se purifica mediante cromatografía de destello (1/1: etil acetato/heptano).

Para suministrar ix como un aceite amarillo (2,95 g, 34% 2 Etapas). (MS: M+H: 166,0).

15

Etapa B ácido (1-butil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-acético



x

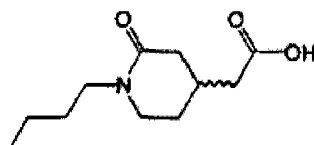
Una solución de piridinona ix (1,7 g, 10,3 mmol) en 20 ml de THF anhidro se agregan gota a gota a una solución de LDA (2 M, 5,7 ml, 6,05 mmol) en 40 ml THF anhidro a menos -78 °C. La solución se le
20 permite agitarse durante 45 minutos seguida por la adición de CO₂ (10 g). Después de 0,5 h la mezcla se vierte sobre H₂O y se acidifica con HCl 1 N. La solución se concentra bajo presión reducida y se extrae con acetato de etilo y CH₂Cl₂. Los orgánicos
25 combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para dar un sólido que se purifica mediante cromatografía de destello (9/1: CH₂Cl₂/MeOH) para suministrar x como un sólido blanco (1,4 g, 66%). (MS: M + H: 210,0).

30 El compuesto 210 se prepara de x utilizando los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 3. (MS: M+H: 526,2).

Ejemplo 6

35 Síntesis de 2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-((1s, 2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida (211)

Etapa A ácido (1-Butil-2-oxo-piperidin-4-il)acético.



xi

40

888
890

Una mezcla de piridinona X (0,81g, 3,9 mmol), hidróxido de paladio (II) (0,84 g) y 15 ml de etanol se hidrogenan en 33 psi durante 4 días. La mezcla se filtra para dar un xi como un aceite incoloro (0,83 g, 100%). (MS: M+H: 214,1).

5

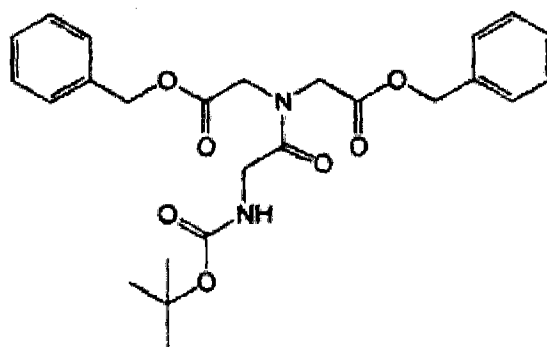
El compuesto 211 se prepara de xi utilizando los procedimientos descriptos anteriormente en el ejemplo 3 (36% de rendimiento). (MS: M+H: 530,1).

10 **Ejemplo 7**

Síntesis de 2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-((1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)acetamida (212)

15

Etapa A benzil éster de ácido [benciloxycarbonilmetil-(2-tert-butoxicarbonilamino-acetilo)-amino]-acético



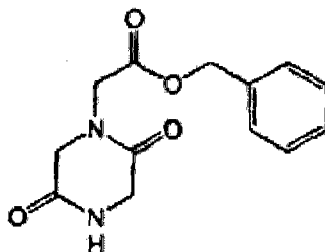
xii

20

Una solución de Boc-glicina (2 g, 11,4 mmol), de DIPEA (4 ml, 22,8 mmol) y DMF anhidro (20 ml) bajo N₂ se en fría con un baño de hielo. HATU (4,34 g, 11,4 ml) y HOAt (1,55 g, 11,4 ml) se agregan y después de 0,5 h se agrega amina R. el baño de hielo se remueve y la solución se le permite agitarse durante 16 h. La solución se particiona entre etil acetato y HCl 1 N y se separa. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso, H₂O, agua soluble y se seca sobre MgSO₄. La mezcla se filtra y se concentra para dar xii como una goma naranja clara (5,05 g, 94%). (MS: M + H: 471,3).

25

Etapa B bencil éster de ácido (2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético



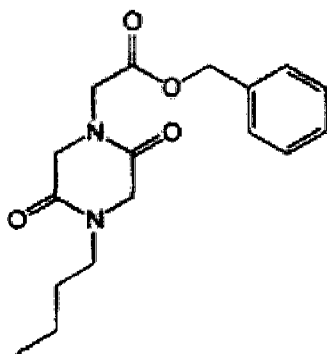
xiii

30

889
gal

El intermedio xii (4,8 g, 10,2 mmol) se agrega a una solución de CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y TFA (10 ml) bajo N₂. Después de 2 h los solventes son removidos bajo presión reducida y el residuo se particiona entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso y se separa. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar un sólido bronceado. (2,0 g, 75%). (MS: M + H: 263,1).

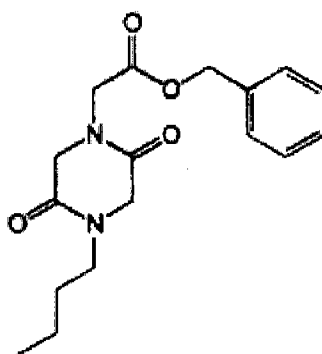
Etapa C bencil éster de ácido (4-Butil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético



xiv

Se agrego dioxopiperazina xiii (1,0 g, 3,81 mmol) a una mezcla de NaH (60%, 0,18 g, 4,57 mmol) en DMF anhidro (20 ml) bajo N₂. La mezcla se volvió homogénea y se agrego 1-yodobutano (0,48 ml, 4,19 mmol). Después de 16 h la solución se particiona entre etil acetato y H₂O y se separa. La capa acuosa se extrae con etil acetato y los orgánicos combinados se lavan con H₂O, agua soluble y se secan sobre MgSO₄. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello (CH₂Cl₂ seguido por 98/2 : CH₂Cl₂/MeOH) para dar xiv como un sólido blanco (0,6 g, 50%), (MS: M+H: 319,3).

Etapa D ácido (4-butil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético



xiv

Una mezcla de dioxopiperazina xiv (0,4 g, 1,26 mmol), 10% Pd/C (0,025 g) y EtOH (10 ml) se hidrogena a 20 psi durante 8 h. La mezcla se filtra y se concentra para suministrar xv como un sólido blando apagado (0,28 g, 97%), (MS: M+H: 229,1).

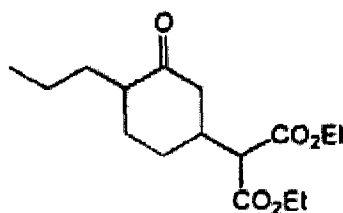
El compuesto 212 se prepara de xv utilizando procedimientos descriptos anteriormente en el ejemplo 3, (MS: M+H: 545,2).

870
892

Ejemplo 8

Síntesis de N-((15,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
5 etilbencil)aminol]-2-hidroxipropil)-2-(3-oxo-4-
propilciclohexil)acetamida (213)

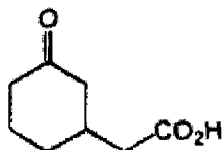
Etapa A dietil éster de ácido 2-(3-oxo-4-propil-ciclohexil)-malónico



xvi

- 10 Una solución de metal de sodio (30 mg, 1,30 mmol) en etanol
absoluto (4,0 ml) se agita a -10°C durante 0,5 h. se agrega Dietil
malonato (3,5 ml, 23 mmol) a -10°C seguido por adicción de una
15 solución de 6-propil-ciclohex-2-enona (3,0 g, 21,7 mmol) en etanol
absoluto (3,0 ml). La mezcla de reacción se agita 12 h adicionales
a esa temperatura ambiente de cuarto. La mezcla de reacción se
acidifica entonces a un pH 3,0 con una solución de cloruro de
hidrógeno al 10% luego se extrae varias veces con dietil éter.
20 Los extractos de éter combinados se lavan con agua, y cloruro de
sodio saturado, se secan (sulfato de sodio), se filtran, y se
concentran bajo presión reducida para producir un aceite amarillo.
La purificación mediante cromatografía de columna de destello
(sílica, 83: 17 hexanos/etil acetato) dan diéster xvi (5,07 g,
91%) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,21
(q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,30 (s, 0,5H), 3,28 (s,
25 0,5H), 2,67-1,55 (m, 8H), 1,43-1,11 (m, 10H), 0,90 (t, $J=7,0$ Hz,
1,5H), 0,90 (t, $J=7,0$ Hz, 1,5H).

Etapa B ácido (3-oxo-ciclohexil)-acético



xvii

- 30 A una solución de diéster xvi (2,37 g, 7,94 mmol) en hidróxido de
potasio 1 N (16,27 ml, 16,27 mmol) se calienta a reflujo durante 2
h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con
agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa de
acidifica a un pH 1-2 con una solución de cloruro de hidrógeno 6
35 N y luego se calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se enfría
a temperatura ambiente y se extrae varias veces con cloruro de
metileno. La fase orgánica combinada se lava con agua, cloruro de
sodio saturado, se seca (sulfato de sodio), se filtra, y se
concentra bajo presión reducida para producir un aceite amarillo
40 claro. La purificación mediante cromatografía de columna de
destello (sílica, 2:1 hexanos/etil acetato con ácido acético

891
893

glacial 1%) da ácido carboxílico xvii (1,42 g, 91%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,71-1,12 (m, 14H), 1,11-0,82 (m, 3H); ESI MS M/Z 197 $\text{M}-\text{H}^-$.

5 Etapa C 213

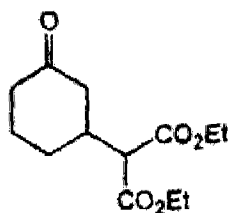
A una solución agitada de ácido xvii (244 mg, 1,23 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (214 μL , 1,23 mmol) en cloruro de metileno (7,0 ml) se agrega HBTU (513 mg, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 0,5 h. a la solución anterior se agrega una solución de 3-amino-4-(3, 5-difluoro-fenil)-1-(3-etilbencilamino)-butan-2-ol (500 mg, 1,35 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento encontrado en la solicitud de patente estadounidense 09/895,871, presentada en junio 29,2001) y N,N-diisopropiletilamina (428 μL , 2,46 mmol) en cloruro de metileno (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agita bajo el nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción es entonces diluida con cloruro de metileno adicional y lavada con bicarbonato de sodio saturado, solución de cloruro de hidrógeno 0,5 N, cloruro de sodio saturado, secada, (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso. La purificación mediante cromatografía de columna de destello (sílica, 7:93 metanol/ cloruro de metileno) da 213 (360 mg, 33%) como un sólido blanco: pf 52-54 $^\circ\text{C}$; IR (ATR) 2960, 2932, 1698, 1627, 1596, 1533 cm^{-1} , ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33-7,30 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,79-6,63 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 3H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 5H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 8H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 3H); ESI MS m/z 515 $[\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3^+ + \text{H}]^+$.

Ejemplo 9

35

Síntesis de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)aminol]-2-hidroxipropil)-2-(3-oxociclohexil) acetamida (214)

40 Etapa A dietil éster de ácido 2-(3-oxo-ciclohexil)-malónico

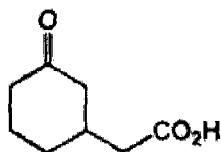


xviii

Se preparó diéster xviii con rendimiento del 88% de ciclohex-2-enona mediante el método descrito para la síntesis de diéster xvi anterior: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,44-4,12 (m, 4H), 2,88-1,22 (m, 16H).

45

Etapa B ácido (3-oxo-ciclohexil)-acético



xix

Ácido xix se prepara con un rendimiento del 70% de diéster xviii mediante el método descrito para síntesis de xvii anterior: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,58-1,92 (m, 7H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H); ESI MS m/z 155 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa C **214**

214 se preparó con rendimiento de 23% de ácido xix mediante el método descrito para la síntesis de **213** (Etapa C) anterior: sólido blanco; pf 139,5-149,8 °C; IR (ATR) 3313, 3258, 2940, 1702, 1627, 1595, 1541 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,22-6,89 (m, 7H), 4,95 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,20-2,12 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 5H), 1,54-1,36 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H); ESI MS m/z 473 $[\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$; análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68,62; H, 7,28; N, 5,93, encontrado: C, 68,40; H, 7,06; N, 5,85.

Ejemplo 10

Síntesis de bencil éster de ácido [3-amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico

A una solución de tert-butil éster de ácido [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (16,1 g, 37 mmol) y trietilamina (6,2 ml, 44 mmol) en 80 ml de THF anhidro bajo N_2 a 0 °C se agrega bencilcloroformato (5,8 ml, 41 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La solución se apaga con agua soluble y se concentra para remover la mayoría del THF. El residuo se diluye con etil acetato y se separa. La fase orgánica se lava con KH_2PO_4 1 M, NaHCO_3 , saturado y se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtra y se concentra como un sólido blanco que se purifica sobre una columna de BIOTAGE 40M eluando con el 400 ml de heptano seguido por 4/1 : heptano/EtOAc para obtenerlo bencil éster de ácido [3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(3-etil-bencil)-carbámico como un sólido blanco (15 g, 26 mmol, 71%), (MS: $\text{M}+\text{H}$: 569,4). Este compuesto (6,0 g, 11 mmol) se disuelve en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro a 0 °C y se agregan 10 ml de TFA. La solución se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La solución se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 1M. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y la mezcla se filtra y se concentra para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (5,0 g, 11 mmol, quant. rendimiento), (MS: $\text{M}+\text{H}$: 469,5).

893
gas

Ejemplo 11

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo al
procedimiento subrayado en las tablas 3A 3A-E y establecidas en
los ejemplos 1-10,

(a) N-{(1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-
il]hexanamida (compuestos 215);

(b) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(ethoxymetil)piperidin-1-
il]hexanamida (compuesto 216);

(c) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-
il]pentanamida (compuesto 217);

(d) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(ethoxymetil)piperidin-1-
yl]pentanamida (compuesto 218);

(e) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-
yl]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 219);

(f) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-
il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 220);

(g) 2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-
(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}acetamida (compuesto 221);

(h) 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1s,2R)-
1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil}hexanamida (compuesto 222);

(i) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-
il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 223);

(j) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-
il]hexanamida (compuesto 224);

(k) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-
il]pentanamida (compuesto 225);

89/4
gab

- (1) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-4-(metilthio)-2-(4-
propoxypiperidin-1-ilo)butanamida (compuesto 226);
- 5 (m) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(4-propoxipiperidin-1-
il)hexanamida (compuesto 227);
- 10 (n) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(4-propoxipiperidin-1-
il)pentanamida (compuesto 228);
- 15 (o) 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-
1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino]-2-
hidroxipropil)hexanamida (compuesto 229);
- 20 (p) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-
(3-etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto
230);
- 25 (q) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-
(3-etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida (compuesto 231);
- (r) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-
(3-etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida (compuesto 232); y
- 30 (s) N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-
1-il)acetamida (compuesto 233).

EJEMPLOS BIOLOGICOS

35

Ejemplo A

Ensayo de Inhibición de Enzimas

40

45

50

Los compuestos de la inhibición son analizados para actividad
inhibitoria mediante el uso de un ensayo MBP-C125. Este ensayo
determina la inhibición relativa de la división beta-secretasa de
un sustrato modelo APP, MBP-C125SW, por los compuestos ensayados
según se compararon con un control no tratado. Una descripción
detallada de los parámetros del ensayo se puede encontrar como por
ejemplo, en la patente estadounidense No, 5,942, 400. Previamente,
el sustrato es un péptido de fusión formado de una proteína de
unión de maltosa (MBP) y los 125 Aminos ácidos del terminal
carboxi de APP-SW, la mutación sueca. La encima beta-secretasa se
deriva del tejido del cerebro humano, como se describió en Sinha
et.al, 1999, Nature 40: 537-540) o se produjo recombinantemente
como la encima de longitud completa (amino ácidos 1-501), y se

895
gar

pueden preparan, por ejemplo, de 293 células que expresan el CADN recombinante, como se describió en la WO 00/47618.

5 La inhibición de la encima se analiza, por ejemplo, mediante
inmunoensayo de los productos de división de la encima. Un ELISA
de ejemplo utiliza un anticuerpo de captura anti-MBP que se
deposita sobre platos de alta unión de 96- posos de recubiertos y
bloqueados, seguidos por la incubación con un supernadante de
10 reacción de encima diluido, incubación con un anticuerpo reportero
especifico, por ejemplo, un anticuerpo reportero anti-SW192
biotinilado, y adicional incubación con estreptavidina/fosfatasa
alcalina. En el ensayo, la división de la proteína de fusión MBP-
C125SW intacta dio como resultado la generación de un fragmento
15 amino-terminal truncado, exponiendo un epítipo de anticuerpo
positivo nuevo SW-192 en el terminal carboxi. La detección se
efectúa mediante una señal de substrato fluorescente sobre la
división por la fosfatasa. El ELISA solamente detecta la división
seguida por Leu 596 en sitio de mutación APP-SW 751 del substrato

20 *Procedimiento de Ensayo Específico:*

Los compuestos se diluyen en una serie de diluciones 1: 1 con una
curva de concentración de seis puntos (dos pozo por concentración)
en una hilera de 96- platos por compuesto ensayado. Cada uno de
25 los compuestos ensayados se prepara en DMSO para equiparar una
solución concentrada 10 milimolar. La solución concentrada se
diluye serialmente en DMSO para obtener una concentración de
compuesto final de 200 micromolar en el punto alto de una curva de
dilución de 6 puntos, diez (10) microlitros de cada dilución se
30 agregan a cada uno de los pozos sobre la hilera C de un plato de
fondo en V- correspondiente al cual son preagregados 190
microlitros de NaOAc 52 milimolar, de DMSO 7, 9%, pH 4,5. El plato
del compuesto diluido de NaOAc es girado debajo del precipitante
de glóbulo y 20 microlitros/pozos se transfieren a un plato con
35 fondo plano correspondiente al cual se agregan 30 microlitros de
mezcla de enzima-substrato enfria en hielo (2,5 microlitros de
substrato MBP-C125SW, 0,03 microlitros enzima y 24,5 microlitros
de TX100 0,09% enfriada en hielo por ice 30 microlitros). La
mezcla de reacción final del compuesto 200 micromolar en el punto
40 de curva mas alto es de DMSO 5%, NaAc 20 milimolar, 0,06% de
TX100, a pH 4,5.

Calentando los platos a 37 grados C inicia la reacción de enzima.
Después de 90 minutos a 36 grados C, 200 microlitros/pozo de
45 diluyente de espécimen enfriado se agregan para detener la
reacción y 20 microlitros/pozos se transfieren a un plato ELISA
recubierto con anticuerpo anti-MBP correspondiente para captura,
conteniendo un diluyente de espécimen de 80 microlitro/pozo. Esta
reacción se incuba durante toda la noche a 4 grado C y el ELISA se
50 desarrolla el siguiente día después de 2 horas de incubación con
anti-cuerpos anti-192SW, seguido por conjugado de straptavidina-AP
y substrato fluorescente. La señal se lee sobre lector de plato
fluorescente.

55 La potencia de inhibición del compuesto relativo se determina al
calcular la concentración del compuesto que mostró una reducción
de cincuenta por ciento en señal detectada (IC₅₀) comparado con la

89b
898

señal de reacción de enzima en los pozos de control sin compuesto agregado. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron un IC₅₀ menor de 50 micromolar.

5 Ejemplo B

Ensayo de inhibición libre de célula utilizando un sustrato APP sintético

- 10 Un sustrato APP sintético se puede dividir mediante beta-secretasa y tener biotina N-terminal y hacerse fluorescente mediante la unión covalente de verde oregon en el residuo Cys se utiliza para ensayar actividad de beta-secretasa en la presencia o ausencia de compuestos inhibitorios de la invención. Los sustratos útiles
15 incluyen lo siguiente:

Biotina-SEVNL-DAEFR[verde oregon](1S,2R) [ID de SEC No:1]

Biotin-SEVKM-DAEFR [verde oregon]KK [ID de SEC No: 2] Biotin-

GLNIKTEEISEISY-EVEFRC [verde oregon]KK [ID de SEC No: 3]

- 20 Biotin- ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [verde oregon]KK [ID de SEC No: 4]

Biotin-FVNQHLCoXGSHLVEALY-LVCoXGERGFFYTPKA [verde oregon]KK [ID de SEC No: 5]

- 25 La enzima (0,1 nanomolar) y los compuestos de ensayo (0,001 - 100 micromolar) se incuban en platos negros prebloqueados, de baja afinidad (384 pozos) a 37° C durante 30 minutos. La reacción se inicia por adición del sustrato 150 minimolar a un volumen final de 30 microlitros por pozo. Las condiciones de ensayo final son:
30 0,001 -100 micromolar de compuesto inhibidor; 0,1 molar de acetato de sodio (pH 4,5); 150 nanomolar de sustrato; 0,1 nanomolar de beta-secretasa soluble; 0,01% de Tween 20, y 2% de DMSO. La mezcla de ensayo se incuba durante 3 horas a 37° C, y la reacción se
35 termina mediante la adición de una concentración saturante de estreptamidina inmunopura. Después de la incubación con estreptamidina a temperatura ambiente de cuarto durante 15 minutos, la polarización fluorescente se mide, por ejemplo, utilizando Acquest LJI (Ex485 nm/EM530 nm). La actividad de la
40 enzima beta-secretasa se detecta por cambios en la polarización de fluorescencia que ocurre cuando el sustrato es dividido por la enzima. La incubación en la presencia o ausencia del compuesto inhibidor demuestra la inhibición específica de la división enzimática de beta-secretasa de su sustrato APP sintético. En este
45 ensayo, los compuestos de la invención exhibieron un IC₅₀ de menos de 50 micromolar.

Ejemplo C

Inhibición de beta-secretasa: ensayo P26-P4'SW

- 50 Los sustratos sintéticos que contienen el sitio de división de la beta-secretasa de APP son utilizados para el ensayar la actividad de beta-secretasa, utilizando los métodos descritos, por ejemplo, en la solicitud PCT publicada WO00/47618. El sustrato P26-P4'SW es
55 un péptido de secuencia (biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD AEF [ID de Sec No: 6]

El estándar P26-P1 tiene al secuencia: (biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [ID de Sec No: 7].

897
r21

Brevemente, los sustratos sintéticos acoplados a biotina son incubados a una concentración desde aproximadamente 0 a aproximadamente 200 micromolar en este ensayo. Cuando se ensayan los compuestos inhibitorios, una concentración de sustrato de aproximadamente 1,0 micromolar se prefiere. Los compuestos de ensayo diluidos en DMSO se agregan a la mezcla de reacción, con una concentración DMSO final de 5%. Los controles también contienen una concentración DMSO final de 5%. La concentración de la enzima beta-secretasa en la reacción se varía, para dar concentraciones de producto con un rango lineal del ensayo ELISA, aproximadamente 125 a 2.000 picomolar, después de dilución.

La mezcla de reacción también incluye 20 minimolar de acetato de sodio (pH 4,5, 0,06% de Triton x100, y se incuba a 37° C durante aproximadamente 1 a 3 horas. Las muestras son entonces diluidas en un amortiguador de ensayo (por ejemplo, 145,4 nanomolar de cloruro de sodio, 9,51 milimolar de fosfato de sodio, 7,7 milimolar de azida de sodio, 0,05% de Triton X405, 6g/litro de albúmina de suero bovino, pH 7,4) para parar la reacción, luego se diluyó adicionalmente para inmunoensayo de los productos de división.

Los productos de división se dan mediante ELISA. Las muestras diluidas y los estándares son incubados en platos de ensayo recubiertos con anticuerpos de factura, por ejemplo, SW192, durante aproximadamente 24 horas a 4° C. Después de lavar en un amortiguador TTBS (cloruro de sodio 150 milimolar, Tris 25 milimolar, Tween 20 0,05%, pH 7,5), las muestras son incubadas con estreptavidina - AP de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, las muestras son lavadas en TTBS e incubadas con una solución de sustrato fluorescente A (31,2 g/litro de 2-amino-2-metil-1-propanol, 30 mg/litro, pH 9,5). La reacción con fosfato alcalino de estreptavidina permite la detección mediante fluorescencia. Los compuestos son inhibidores selectivos de la actividad de beta-secretasa demuestran división reducida del sustrato comparada con un control.

Ejemplo D

40 Ensayos utilizando sustratos de oligopéptido sintético

Los oligopéptidos sintéticos se preparan para incorporar el sitio de división conocido de la beta-secretasa, y opcionalmente etiquetas detectables tales como porciones fluorescentes o couromogénicas. Ejemplos de tales péptidos, así como también sus métodos de producción y detección se describen en la patente estadounidense No. 5,942,400, que se incorpora aquí como referencia. Los productos de división se pueden detectar utilizando cromatografía líquida de alto desempeño, o métodos de detección fluorescentes o cromogénicos apropiados al péptido a ser detectado, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

55 Por vía de ejemplo, uno de tales péptidos tiene la secuencia SEVNL-DAEF [ID de Sec No: 8], y el sitio de división está entre los residuo 5 y 6. Otro sustrato preferido tiene la secuencia ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [ID de Sec No: 9], y el sitio de división está entre los residuos 26 y 27.

60

898
000

Estos sustratos APP sintéticos son incubados en la presencia de beta-secretasa bajo condiciones suficientes para dar como resultado en una división mediada por beta-secretasa del sustrato. La comparación de los resultados de división en la presencia del compuesto inhibidor para controlar los resultados proporciona una medida de la actividad inhibitoria del compuesto.

Ejemplo E

10 Inhibición de la actividad de beta-secretasa-ensayo celular

Un ensayo de ejemplo para análisis de inhibición de la actividad beta-secretasa utiliza la línea celular del riñón embrionario humano HEKP293 (número de acceso ATCC CRL-1573) transfectado con APP751 que contiene la mutación doble de ocurrencia natural Lys651Met52 a Asn651Leu652 (numerada para APP751), denominada comúnmente la mutación sueca y mostrada por sobreproducir beta A (Citron et al., 1992, Nature 360:672-674), como se describió en la USPN 5,604,102.

Las células son incubadas en la presencia/ausencia del compuesto inhibitorio (diluido en DMSO) a la concentración deseada, generalmente hasta 10 microgramos/ml. Al final del periodo de tratamiento, el medio acondicionado es analizado para actividad de beta-secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de fragmentos de división. Un beta se puede analizar mediante inmunoensayo, utilizando anticuerpos de detección específicos. La actividad enzimática se mide en la presencia y ausencia de los compuestos inhibidores para demostrar la inhibición específica de división mediada por beta-secretasa del sustrato APP.

Ejemplo F

Inhibición de beta-secretasa en modelos animales de AD

Varios modelos animales se pueden utilizar para tamizar la inhibición de la actividad beta-secretasa. Ejemplos de modelos animales útiles en la invención incluyen, pero no están limitados a, ratón, cerdo de guinea, perro, y similares. Los animales utilizados pueden ser de tipo silvestre, transgénicos, o modelos "Knockout". Además, los modelos de mamíferos pueden expresar mutaciones en APP, tal como APP695-SW y similares descritos aquí. Ejemplos de modelos de mamíferos no humanos transgénicos son descritos en las patentes estadounidenses No. 5,604,102, 5,912,410 y 5,811,633.

Los ratones PDAPP, preparados como se describió en Games et al., 1995, Nature 377:523-527 son útiles para analizar la supresión en vivo de una liberación beta A en la presencia de compuestos inhibitorios putativos. Como se describió en la USPN 6,191,166, a ratones PDAPP de cuatro meses de edad que son administrados con compuestos formulados en vehículo, tales como aceite de maíz. Los ratones son dosificados con el compuesto ((1-30 mg/ml; pref. 1-10 mg/ml). Después de un tiempo, por ejemplo 3-10 horas, los animales son sacrificados, y los cerebros removidos para análisis.

A los animales transgénicos les son administrados una cantidad de compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para la escogencia del modo de administración. Los animales de control no son tratados, tratados con el vehículo, o tratados con un

compuesto inactivo. La administración puede ser aguda, es decir, dosis simple o dosis de un día o puede ser crónica, es decir la dosificación es repetida diariamente durante un peryodo de días. Iniciando en el momento 0, el tejido del cerebro o el fluido del cerebro se obtiene de los animales seleccionados y se analiza para detectar la presencia de péptidos de división APP, incluyendo beta A, por ejemplo, mediante inmunoensayo utilizando anticuerpos específicos para la detección de beta A. Al final del peryodo de ensayo, los animales son sacrificados y el tejido del cerebro o el fluido cerebral se analiza para detectar la presencia de beta A y/o placas de betas-amiloide. El tejido también se analiza para detectar necrosis.

A los animales le es administrado los compuestos inhibidores de la invención lo que espera demostrar el beta A reducido en los tejidos del cerebro o los fluidos cerebrales y placas amiloides beta reducidas en el tejido del cerebro comparadas con los controles no tratados.

Ejemplo G

Inhibición de la producción de beta A en pacientes humanos

Los pacientes que sufren de enfermedad de Alzheimer (AD) demuestran una cantidad creciente de beta A en el cerebro. A los pacientes AD le es administrada una cantidad del compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para el modo de escogencia de la administración. La administración es repetida diariamente para la duración del peryodo de ensayo. Iniciando en el día 0, los ensayos cognitivos y de memoria son desarrollados, por ejemplo, una vez por mes.

A los pacientes le es administrado los compuestos inhibidores con lo que se espera demostrar el desarrollo más lento o estabilización de la progresión de la enfermedad analizada mediante los cambios con uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente en CSF o plasma; volumen del cerebro o hipocampo; depósitos de beta A en el cerebro; placa amiloide en el cerebro; y puntuación para la función cognitiva y de memoria, comparada con los pacientes de control no tratados.

Ejemplo H

Prevención de producción de beta A en pacientes con riesgo de AD

Los pacientes predispuestos o con riesgo para desarrollar Ad son identificados mediante el reconocimiento del patrón de herencia familiar, por ejemplo, presencia de la mutación sueca y/o al monitorear los patrones de diagnóstico. A los pacientes identificados como predispuestos o con riesgo de desarrollar AD le es administrada una cantidad del compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para el modo de escogencia de la administración. La administración es repetida diariamente para la duración del peryodo de ensayo. Iniciando en el día 0, los ensayos cognitivos y de memoria se desarrollan, por ejemplo, una vez por mes.

A los pacientes le son administrados los compuestos inhibidores con lo que se espera demostrar el avance más lento o la

900
902

5 estabilización de la progresión de la enfermedad analizada mediante los cambios en uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente en CSF o plasma; cerebro o placa hipocampal; placa amiloide en el cerebro; y la calificación de la función cognitiva y de memoria, comparados con los pacientes de control no tratados.

10 La invención y proceso de elaborarla y utilizarla, son descritos ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos para posibilitarle a cualquier persona experta en la técnica a la cual esta pertenece, hacer y utilizar la misma. Se debe entender que lo anterior describe las modalidades preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones allí sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención como se estableció en las reivindicaciones. Para puntualizar particularmente y reivindicar de manera diferencial la materia objeto relacionada como invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta especificación.

20 MGM\MGM\ID-151871\WPC13562

901
403

REIVINDICACIONES.

1. Un compuesto seleccionado de
- 5 N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-3-oxo-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)propanamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) propanamida;
- N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanamida;
- 15 N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida;
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-bencil-3-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida;
- N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletíl)amino]propil)-3-fenilbutanamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil)-2-fenilbutanamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil)-3-fenilbutanamida;
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida;
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) acetamida;
- 2-[4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino] propil)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil] acetamida;

902
904

- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida;
- 5 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-oxo-4-piridin-2-ilbutanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)acetamida;
- 10
- 2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;
- 15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)butanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-metil-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida;
- 20
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-hidroxi-4-fenoxi-3-fenilbutanamida;
- 25 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}butanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(4-fenoxifenil)butanamida;
- 30
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-fenoxifenil)acetamida;
- 35 2-[3-cloro-4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}propanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,4-dimetifenil)-4-oxobutanamida;
- 40
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2-metil-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;
- 45 4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanoil]-1,1'-bifenil-2-carboxamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxobutanamida;
- 50
- (2Z)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-fenil-3-piridin-4-ilprop-2-enamida;

903
405

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;

5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(6-oxopiridazin-1(6R)-il)acetamida;

10

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(metilsulfonil)amino]-4-fenilbutanamida;

15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida;

20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]propanamida;

25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(tien-2-ilcarbonil)fenil]propanamida;

(2R)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida;

30 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida;

35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(3,4-dihidronaftalen-1-il)butanamida;

N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

40 N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil)-3-fenilpropanamida

45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil)-3-fenilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil)-3-fenilpropanamida;

50

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi]propil]-3-fenilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

904
906

metoxibencil) amino] propil} -3-fenilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil) amino]-2-hidroxi propil)-3-fenilpropanamida;

5

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil) amino] propil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

10

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil) amino] propil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi propil]-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

15

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil) amino]-2-hidroxi propil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-[(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil) amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi propil]-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

20

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino] propil)-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

25

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil) amino] propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil) amino] propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

30

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil) amino] propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil) amino] propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

35

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi propil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

40

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil) amino] propil)-2-[4-(metiltio) fenil]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil) amino] propil)-2-[4-(metiltio) fenil]acetamida;

45

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil) amino] propil)-2-[4-(metiltio) fenil]acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi propil]-2-[4-(metiltio) fenil]acetamida;

50

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil) amino] propil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi propil]-

908
907

- 2-(4-isopropilfenil)acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino}-2-hidroxi-3-propil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- 15 N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-propil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino}-2-hidroxi-3-propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- 25 3-[2-(benciloxi)-4,6-dimetilfenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-3-metilbutanamida;
- 2-[4-(benciloxi)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenz~)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-3-(2-fluorofenil)propanamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-4-(7-metoksi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[2-(dipropilamino)piridin-4-il]acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida;

906
908

- 3-(1H-bencimidazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-hidroxiopropanamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;
- 15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(5-hidroxi-7-metil[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirimidin-3-il)acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-2-
fenilacetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-[5-(2-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida;
- 25 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)ainino]-2-hidroxiopropil)-3-metoxipropanamida;
- 30 1-acetil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-fenilprolinamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
il)propanamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-
il)acetamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino)-2-
hidroxiopropil)-3-(6-etoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxiopropil)-2-(5-fenil-1H-tetraazol-1-il)acetamida;
- 2-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2H-tetraazol-2-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)acetamida;

707
909

- 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}hexanamida;
- 5 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}propanamida;
- 10 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida;
- 15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;
- 20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-oxo-4-fenilbutanamida;
- 25 2-(5-acetiltien-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-tien-2-ilacetamida;
- 35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetamida;
- 40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(3-hidroxiifenil)-4-oxobutanamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida;
- 50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida;
- 2-(1-benzotien-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- 40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(1,3-dimetil-2-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)acetamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(1-oxidopiridin-3-il)acetamida;
- 50 2-(4-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}-2-(2,4-dihidroxi-1,3-tiazol-5-il)acetamida;

- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(2-piridin-4-il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(2-inetil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;
- 10 2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)butanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-
15 hidroxi-
butanamida;
- 2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxobutanamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-5-(1H-pirazol-1-il)pentanamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentanamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-4-(1H-imidazol-1-il)butanamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(2,6-dihidroxi-
pirimidin-4-il)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;
- 3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)propanamida;
- 50 N-acetil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-D-fenilalaninamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

909
all

- hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida;
- 5 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;
- 10 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida;
- 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;
- 15 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida;
- 20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida;
- 25 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;
- N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida;
- 30 2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]bencimidazol-4-il)acetamida;
- 40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilamino)carbonil]amino}-3-tien-3-ilpropanamida;
- 50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-3-(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida;

910

- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida;
- 5 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-
il]propanamida;
- 10 2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-
2-hidroxi-
propil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanamida;
- 15 4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil}-4-oxobutanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-152-
hidroxi-
propil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida;
- 20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-202-
hidroxi-
propil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;
- 25 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida;
- 4-dibenzo[b,d]furan-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil}-4-oxobutanamida;
- 30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida;
- 2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-
3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil}acetamida;
- 35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-2(3-oxo-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)acetamida;
- 40 4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil}-4-
oxobutanamida;
- 45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-4-(4-hidroxi-
fenil)-4-oxobutanamida;
- 50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxi-
propil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida;
- N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

911
a13

- hidroxipropil}-2-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)acetamida;
- 4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-
[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-4-oxobutanamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-
il)acetamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-f(3-etilbencil)aminol-2-
hidroxipropil)-2-metil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-
15 il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]propanamida;
- 25 2-(1-benzofuran-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-metilpropanamida;
- 4-(1-benzofuran-2-yl)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
30 etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-4-oxobutanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etilbencil)amino)-2-
hidroxipropil)-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida;
- 35 3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-
oxobutanamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-
il)acetamida;

9/12
9/19

- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-(5-ietil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(5-piridin-2-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida;
- 10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-4-[5-(metilsuifinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-4-oxobutanamida;
- 15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(5,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(3-oxo-2,1-bencisotiazol-1(3H)-il)propanamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-fenil-2-(1H-tetraazol-1-il)propanamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[5-(4-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida;
- 30 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetamida;
- 35 N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-fenil-N,N-dipropilpentanediamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-fenilacetamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-fluoro-4-propoxifenil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-metoksi-4-propoxifenil)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(4-etoxifenil)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencil)amino)propil)-3-fenilpropanamida;

9/3
9/3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-fenilpropanamida;

5 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida; y

10 3-(1-butir-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}propanamida.

2. Un compuesto que se selecciona de

15 clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

clorhidrato 2-(4-butir-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida;

20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

25 N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}-2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

45 2-(4-butir-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-yodobutir-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

9/14
ab

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3S)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

10 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3R)-4-etil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

15 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3S)-4-etil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3R)-3-metil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3S)-3-metil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

25 2-[(3R)-4-butil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;

30 2-[(3S)-4-butil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3R)-3-etil-4-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3S)-3-etil-4-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

40 2-[(3R)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;

2-[(3S)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;

45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3R)-3-etil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-[(3S)-3-etil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)acetamida;

915
914

- 2-[(3S)-4-butyl-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil]acetamida;
- 5 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil]-2-[(3R)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 10 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil]-2-[(3S)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 15 2-[(3R)-4-butyl-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil]acetamida;
- 20 2-[(3S)-4-butyl-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil) amino]propil]acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-(4-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 25 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-(2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;
- 30 2-(4-butyl-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-(2,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;
- 35 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-[(3R)-3,4-dimetil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 40 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-[(3S)-3,4-dimetil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 45 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-[(3R)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxi-3-propil]-2-[(3S)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-

216
a18

- hidroxipropil}-2-[(3S)-3-metil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 2-[(3R)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 10 2-[(3S)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 15 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-etil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 20 2-[(3R)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 25 2-[(3S)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 30 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-etil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 35 2-[(3R)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 40 2-[(3S)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 45 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-isopropil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-4-etil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3S)-4-etil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-

9/11
9/9

il]acetamida;

5 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(3R)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

10 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(3S)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}acetamida;

15 2-[(3S)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}acetamida;

20 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-(4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

25 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-(2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}acetamida;

30 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;

35 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(5R)-4,5-dimetil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

40 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(5S)-4,5-dimetil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

45 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(SR)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(5S)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

50 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi
propil}-2-[(5R)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

918
970

- hidroxipropil}-2-[(5S)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 2-[(5R)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 10 2-[(5S)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 15 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-etil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 20 2-[(5R)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 25 2-[(5S)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 30 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-etil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 35 2-[(5R)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 40 2-[(5S)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;
- 45 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-isopropil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- 50 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-4-etil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-4-etil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

7/12
921

- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-[(5R)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-[(5S)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;
- 10 2-[(5R)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)acetamida;
- 15 2-[(5S)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)acetamida;
- 20 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(4-metil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 25 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(3,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;
- 30 2-(4-butil-3,5-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)acetamida;
- 35 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(3,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;
- 40 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-
propil)-2-(4-isobutil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxi-
propil)-2-(1,1-dioxotiolan-2-il)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxi-
propil)-4-oxo-4-[4-bencil(1,4-diazaperhidroepinil)]butanamida;
- N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxi-
propil)-4-(1-oxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))butanamida;
- N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxi-
propil)-2-(1,1-dioxotiolan-3-il)acetamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxi-
propil)-2-(1,3-dioxo(4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-il))butanamida;

920
922

- N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[[3-yodofenil)metil]amino}propil)-2-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)acetamida;
- 5 N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[[3-etilfenil)metil]amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-[[propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;
- 10 N-((2S,1R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[[3-etilfenil)metil]amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-[[propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;
- 15 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida clorhidrato;
- 20 2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida clorhidrato;
- 25 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida dihidrocloruro;
- (2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}propanamida;
- 30 2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida;
- 35 2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida;
- 40 2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil}acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida;
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-(3-oxociclohexil)acetamida;
- 45 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;
- (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;
- 50 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;
- (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

924
223

hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;

5 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-
(metiltio)butanamida;

10 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-
(metiltio)butanamida;

2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-
3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;

15 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)hexanamida;

20 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-4-
(metiltio)butanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]hexanamida;

25 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]pentanamida;

30 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-4-(metiltio)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)butanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)hexanamida;

35 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)pentanamida;

40 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino]-2-
hidroxipropil)hexanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-(3-
etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

45 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-(3-
etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;

50 (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[[1-(3-
etilfenil)ciclopropil]amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-
(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida; y

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil)-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida.

912
924

3. Una composición farmacéutica caracterizada comprende el compuesto según la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica caracterizada comprende el
5 compuesto según la reivindicación 2.

MGM\MGM\ID-151651\WPC13562

625

923

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-10956
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	927

8717

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional:	PCT/IB01/01940		
Fecha de Presentación Internal.:	15/10/2001		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 248 a ⁶¹⁵929 y 799 a 900

Reivindicaciones: Folios 510 a 615 como se radicó inicialmente
Folios 901 a 922 modificadas como respuesta al
segundo examen de fondo.

Prioridad: US 60/304.525 del 11/07/2001, US 60/308.756 del 30/07/2001, US 60/341.341 del 17/12/2001, US 60/341.416 del 17/12/2001, US 60/344.872 del 21/12/2001, US 60/380.574 del 21/12/2001.

Respuesta del solicitante: Folios: 679 a 769 y 790 a 796

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Compuestos de alquilamida N-(3-amino-2-hidroxi-propil) sustituidos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de la betasecretasa efectivos para reducir los depósitos o placas betaamiloide en el cerebro, características en el Alzheimer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de alquilamida como N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(4-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil} acetamida y N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida, entre otros; y composiciones que los contienen.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/164

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 11/07/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₃	CO02 117312 WO0202512	Compuestos para tratar el Alzheimer	Presentación I/nal: 26/06/2001 Prioridad: 30/062000 - 04/06/2001

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

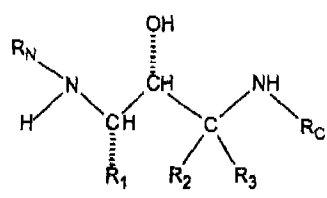
Reivindicación 1: Un compuesto seleccionado entre otros de:
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)propanamida;
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-4-(4fluorofenil)-4-oxobutamida; etc.

Reivindicación 2: Un compuesto seleccionado entre otros de:
clorhidrato de 2-(4butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil}acetamida;
N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxiopropil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida; etc...

Reivindicación 3: Composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 1.

Reivindicación 4: Composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 2.

D3 enseña aminas sustituidas de fórmula X para el tratamiento del Alzheimer y condiciones relacionadas (Folios 770 a 782).



A continuación se muestra una tabla donde se muestran algunos de la anterioridad D3, que al remplazar en la fórmula Markush (compuesto X) resultan ser iguales a algunos de los compuestos de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD (D3)	
R ¹	-(CH ₂) _{n1} -(R ₁ -aril), donde n ₁ es 1 y aril es fenilo solo o sustituido por 2 átomos de F (Folios 772 - 773).
R ²	H
R ³	H
R _C	C1-C3 sustituido con 1 a 3 grupos C1-C3 alquil o por C1-alcoxi; cicloalquilo C3-C6 op/te sustituido por dos alquilos C1; C1 sustituido por O-fenil, C1-C3 alquil; C1-alquil-aril; C1-alquil-heteroaril (piridinil, furil,) (Folios 776 - 781).
R _N	R _{N-1} -X _N donde: X _N es C=O R _{N-1} es fenil, naftil, indanil, sustituidos con C1-C2 alquilo (a su vez sustituido por otro C1-C2-alquilo), halógenos (Cl, F), OH; y heteroaril como indolil, piridinil, isoindolil, benzofuranil, tienil, furanil, benzotiazolil, sustituidos con C1-C6 alquilo (a su vez sustituido por otro C1-C2-alquilo), halógenos (Cl, F), OH (Folios 774 - 779).

Las anteriores modalidades de los compuestos de fórmula X de la anterioridad D3, corresponden entre otros, a los compuestos:

- N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-4-(4fluorofenil)-4-oxobutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-2-3-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletíl)amino]-propil)-3-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]-propil)-2-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]2-hidroxi-3-propil)-2-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]2-hidroxi-3-propil)-3-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino] 2-hidroxi-3-propil)-2-fenilbutanamida.
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-fenilpropanamida.
- N-((1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-propil)-3-(1H-indol-1-il)propanamida.
- N-((1S,2R)-3-[ciclopropilmetil)amino])-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-propil)-3-(1H-indol-1-il)propanamida; de la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta que algunos compuestos de la reivindicación 1, se superponen a algunas modalidades del compuesto X de D3, estos no son novedosos, pues ya se conocían en el estado de la técnica. Por consiguiente, el contenido de la reivindicación 1, tal y como está reivindicado carece de novedad. En esta medida, se

sugiere al solicitante realizar una revisión cuidadosa de los compuestos reivindicados para limitar el alcance de su invención a aquellos compuestos que no están revelados en D3.

Tampoco sería nueva la composición de la reivindicación 3 ya que su compuesto principal no lo es.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₃	CO02 117312	1, 3	Novedad

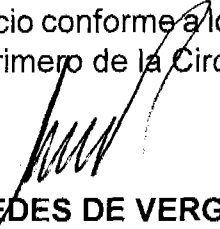
6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante incluye en el capítulo descriptivo los compuestos divulgados en la reivindicación 2 que carecían de sustento por la descripción ya que se encontraban anteriormente incluidos en la reivindicación 16 de la solicitud inicial por lo cual afirma que no implica una ampliación de la protección.
- Se acepta esta inclusión por lo cual se considera superada la objeción de falta de sustento.
- El solicitante afirma a favor de la unidad de invención que los compuestos divulgados en las reivindicaciones 1 y 2 contienen una fracción significativa en común y que todos los compuestos son empleados para el tratamiento de Alzheimer capaces de inhibir la beta-secretasa y que por lo tanto la presente invención guarda unidad de invención ya que los compuestos reivindicados comparten un único concepto inventivo en común y están relacionados molecularmente entre sí mediante una fracción común.
- Se aceptan los anteriores argumentos por lo tanto se considera superada la objeción a la unidad de invención.
- Debido a que se aceptaron los argumentos del solicitante en defensa del nivel inventivo que fue objetado mediante el concepto técnico N° 2140 se procede con otro documento a evaluar novedad mediante el concepto técnico N° 3883. En defensa de la ausencia de novedad el solicitante dice no estar de acuerdo con la metodología para determinar la falta novedad porque "únicamente compuestos específicamente nombrados pueden afectar la novedad de compuestos reivindicados en una solicitud presentada posteriormente" y que para obtener los compuestos a partir de D3 sería necesario seleccionar "sustituyentes de dos o más listas de compuestos diferentes por lo cual la presente invención es nueva.
- En este sentido se desea poner de manifiesto al solicitante que al encontrarse varios compuestos que al presentar esta solicitud compuestos que fueron seleccionados de listas ya conocidas en el estado de la técnica así no hayan sido nombrados específicamente se considera que la solicitud carece de novedad, por lo tanto se recomienda eliminar de sus reivindicaciones todos aquellos compuestos que sean seleccionados de listas de sustituyentes presentes en las anterioridades con el fin de continuar el presente trámite y dar por superada la objeción en cuanto a la novedad de la solicitud.

- Dice el solicitante que incluso si una persona versada en el tema fuera capaz de derivar la presente invención no existe fundamento alguno que permita concluir que esta persona a partir de las enseñanzas de D3 pudiera obtener los compuestos reivindicados ya que existen diferencias entre los compuestos de la solicitud contra los compuestos de formula X de la anterioridad D3 (se muestran en la respuesta dichas diferencias).
- Después de haber mostrado el solicitante algunas de las diferencias estructurales de la solicitud contra D3 y con el fin de demostrar de forma contundente que eliminando los compuestos no nuevos de la solicitud (aquellos que fueron seleccionados de listas presentadas por D3) puede concluirse que la invención tiene nivel inventivo con respecto a D3 bien sea con el documento sólo o combinado con otro, se sugiere al solicitante recalcar nuevamente su ventaja técnica mediante datos pero ahora para aquellos compuestos que considera nuevos, (aquellos que no están seleccionados de listas) y contra D3, con el fin de evidenciar claramente si existe alguna ventaja técnica sorprendente contra dicha anterioridad.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO
No. 2050

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202087