



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-582

21. EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO "FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE
BETA AMILOIDES"

3. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/18

71. SOLICITANTE WYETH Y ARQULE, INC.

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Y WOBURN, ESTADO
DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 8 MAR 2005

65

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05000502 00000000

Folios: 173

Fecha (AMD): 2005-01-05 16:11:56

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **WYETH Y ARQULE, INC.**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América y 19 Presidential Way, Woburn, Massachusetts 01801, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América y Woburn, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: KREFT, Anthony, Frank; COLE, Derek, Cecil; WOLLER, Kevin, Roger; STOCK, Joseph, Raymond; KUTTERER, Kristina, Martha; KUBRAK, Dennis, Michael; MANN, Charles, William; MOORE, William, Jay y CASEBIER, David, Scott.

Dirección: 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047; 14 Renfrew Road, New City, NY 10956; 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432; 439 High Street, Monroe, NY 10950; 624 Cambell Place, Westwood, NJ 07675; 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134; 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454; 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 y 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/18198Fecha: 09/06/03Publicación Internacional No. WO 03/103660 A1Fecha: 18/12/03

⑥

Título (54)

"FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/18

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/06/02

(31) Número de Solicitud

60/387,690

⑨

Comprobante de Pago No. 05-285

2005-01-11

Fecha: Enero 3 de 2005

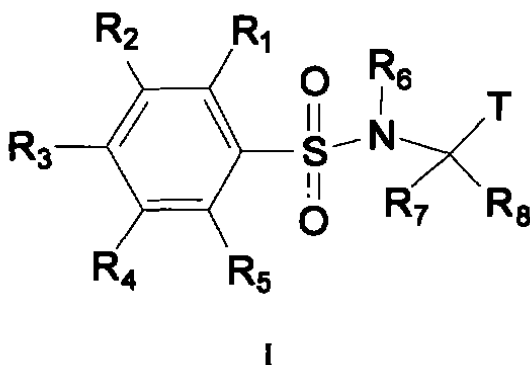
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. (Poder Wyeth).
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción y documento anexo, publicación con su traducción, opinión escrita con su traducción y solicitud de examen preliminar.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature of Alicia Lloreda Ricaurte]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 285
FECHA : ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000502 00000000 Folios: 173
Fecha (AMD): 2005-01-05 16:11:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29723665	03/01/2005	4,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

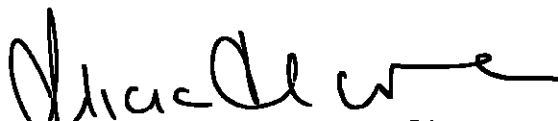
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

2-

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

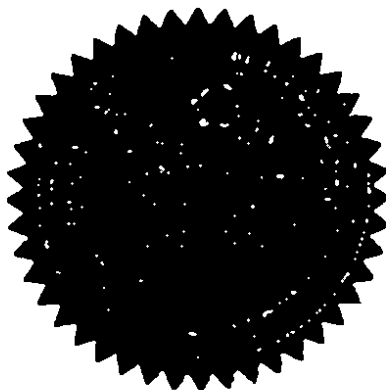
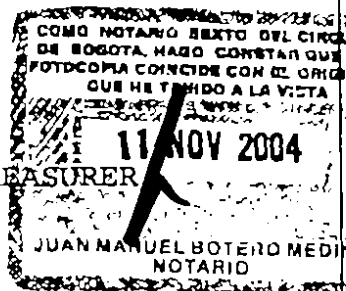
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resultan necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

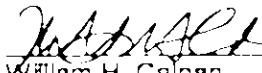
domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals; to draw up specifications for the amendments, to limit the scope of applications, to file oppositions, to file cancellations total or partially waive registrations; to pay all installments and effect other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 6th day of October 2000.
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció William H. Calnan, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juró y dijo que él es de WYETH la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Madison, Condado de Morris, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad. El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Madison, Estado de New Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally came, William H. Calnan to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Assistant Secretary of WYETH the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of Madison, County of Morris, State of New Jersey, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of State of Delaware, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company. The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Wilmington, Delaware U.S.A. under date of February 4, 1926, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6 2005

6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

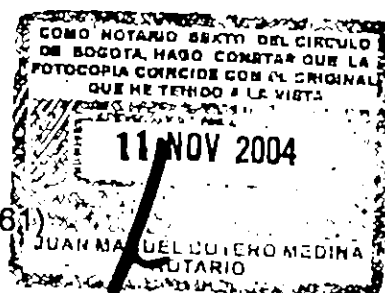
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

- | | |
|---|--------------------------------|
| 5. en Trenton, New Jersey | 6. el día 7 de octubre de 2004 |
| 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey | |
| 8. No. A210247 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

X

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

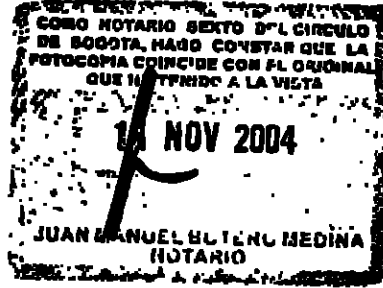
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 10 12 20 40

MEB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Folio 8
Extracto publicando





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo, Consultoría, Programación y Soporte

7

Expediente No		05000582	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

un sobre q' contiene
arte final.

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AHAPQ36APCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/18198	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 9 de Junio de 2003 (09.06.2003)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11 de Junio de 2002 (11.06.2002)
Solicitante WYETH		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta solidez de la invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/18198

9

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
- ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-12 y 15-24
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
Por Favor Ver Hoja de Continuación
- ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta**
☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

A2

10

Continuación de la Casilla I Razón 2:

En las reivindicaciones las numerosas variables, sus voluminosos y complejos significados y variedad de permutaciones y combinaciones hacen virtualmente imposible determinar el alcance total y el significado completo de la materia objeto reivindicada. Como se presentó la materia objeto reivindicada no se puede considerar como una descripción clara y concisa para lo que se busca protección y como tal las reivindicaciones listadas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. Así, es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa de la misma. La búsqueda ha sido limitada a la invención del primer Ejemplo ilustrado como también a los Ejemplos similares de la Tabla 1. Por lo tanto, las reivindicaciones 13 y 14 han sido buscadas de acuerdo al alcance de los Ejemplos 1-3 y 5-11 de la Tabla 1 solamente.

A3

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/18198

//

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC(7) : A61K 31/18; C07C 311/17
US CL : 514/604; 564/93

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S.: 514/604; 564/93

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International CAPLUS Base de Datos, Acceso No. 1994:270114; ITO y col. 'Preparación de derivados (piridilalquil) amina como antagonistas A2 de tromboxano e inhibidores de la tromboxano A2 sintetasa'. JP 05148233, 15 de Junio de 1993, resumen.	13, 14

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

24 de Septiembre de 2003 (24.09.2003)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

3 DE NOVIEMBRE DE 2003

Nombre y dirección de correo de la ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fax No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Sonya Wright

Teléfono No. (703) 308-1235

14

PATENT COOPERATION TREATY

NOV - 5 2003

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

ENTERED
DUE 11/3/04

PCT

12

To:
KATHY A. KODROFF
HOWSON AND HOWSON
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
P.O. BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

03 NOV 2003

Applicant's or agent's file reference
AHPAQ36APCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US03/18198International filing date
(day/month/year)

09 June 2003 (09.06.2003)

Applicant
WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 bis.1 and 90 bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed (if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Coordinator for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22315-1430
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Sonya Wright

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/220 (April 2002)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOV - 5 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AHAPQ36APCT	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/18198	International filing date (day/month/year) 09 June 2003 (09.06.2003)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11 June 2002 (11.06.2002)
Applicant WYETH		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (July 1998)

AB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US93/18198

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 1-12 and 15-24
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

7/8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/18198

15

Continuation of Box I Reason 2:

In the claims the numerous variables, their voluminous, complex meanings, and their many permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. The search has been limited to the invention of the first depicted Example as well as similar Examples in Table 1. Therefore, claims 13 and 14 have been searched to the extent of Examples 1-3 and 5-11 only in Table 1.

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/18198

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/18; C07C 311/17

US CL : 514/604; 564/93

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/604; 564/93

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International CAPLUS Database, Accession No. 1994:270114; ITO et al. 'Preparation of (pyridylalkyl) amine derivatives as thromboxane A2 antagonists and thromboxane A2 synthetase inhibitors'. JP 05148233, 15 June 1993, abstract.	13, 14

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

"T"

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

"X"

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

"Y"

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

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003 (24.09.2003)

Date of mailing of the international search report

03 NOV 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1430

Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703)305-3230

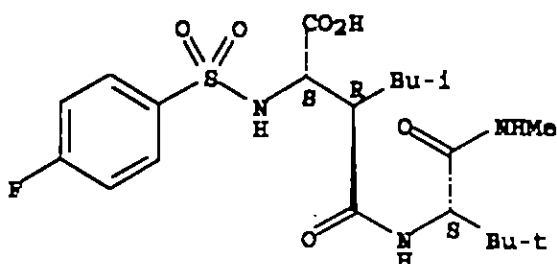
Authorized officer

Sally Wright

Telephone No. (703) 308-1235

**DOCUMENTO ANEXO AL REPORTE DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL**

1. JP 05148233



REFERENCE COUNT: 3 THERE ARE 3 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L4 ANSWER 7 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1994:270114 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 120:270114

TITLE: Preparation of (pyridylalkyl)amine derivatives as thromboxane A2 antagonists and thromboxane A2 synthetase inhibitors

INVENTOR(S): Ito, Yoshio; Sawada, Akihiko; Urano, Yasuji; Tanaka, Hirokazu

PATENT ASSIGNEE(S): Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 38 pp.

CODEN: JKXXAP

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 05148233	A2	19930615	JP 1992-122109	19920514
PRIORITY APPL. INFO.:			GB 1991-10722	19910517
OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:270114				

AB R1YN(WQ)R2 [R1 = heterocyclyl; R2 = (un)protected carboxyalkyl, carboxyalkylaralkyl, carboxyalkyl, or carboxyalkoxyalkyl; W = (oxo)alkylene; Y = alkylene; Q = CR3R8(CH2)nNR4R5, (R5HN)C6H4; wherein R3 = H, alkyl, alkenyl, (un)protected carboxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, (un)substituted aryl or aralkyl and R4 = H or R3 R4 = alkylene; R5 = H, acyl; R8 = H, alkyl; n = 0,1] are prepd. Thus, reductive alkylation of Me 4-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoate by 2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutanol and NaBH3CN in AcOH followed by N-deprotection with 25% HCl in MeOH gave Me 4-[N-(2-amino-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoate. Sulfonylation of the latter compd. with 4-ClC6H4SO2Cl in the presence of Et3N in CH2Cl2 followed by sapon. with 1N aq. NaOH in MeOH and acidification with 1N aq. HCl gave 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoic acid. 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoic acid showed IC50 of 1.7 times. 10-8 M for inhibiting malondialdehyde, thus the synthesis of thromboxane A2, in rabbit platelet rich plasma.

IT 152338-16-4P

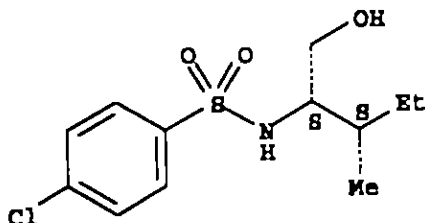
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(prepn. of, as intermediate for thromboxane A2 antagonist and thromboxane A2 synthetase inhibitor (pyridylalkyl)amine deriv.)

RN 152338-16-4 CAPLUS

CN Benzenesulfonamide, 4-chloro-N-[1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]-,
[S-(R*,R*)]- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



L4 ANSWER 8 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1985:501248 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 103:101248

TITLE: The use of p-fluorobenzenesulfonyl chloride as a reagent for studies of proteins by fluorine nuclear magnetic resonance

AUTHOR(S): Liao, Ta Hsiu; Berlin, K. Darrell

CORPORATE SOURCE: Dep. Biochem., Oklahoma State Univ., Stillwater, OK, 74078, USA

SOURCE: Analytical Biochemistry (1985), 148(2), 365-75

CODEN: ANBCA2; ISSN: 0003-2697

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB The reagent p-fluorobenzenesulfonyl chloride modifies the protein side chains of tyrosine, lysine, and histidine and the .alpha.-NH2 group. The p-fluorobenzenesulfonyl (Fbs-) group, identified by the 19F NMR signal, exhibits a different 19F chem. shift for each functional group modified. The Fourier-transformed spectra of the Fbs- group displayed the expected 9-line multiplet in Fbs-amino acids and simple Fbs-peptides but not in the Fbs-proteins, where the resolu. was reduced. Lysozyme, RNase, DNase, and chymotrypsin react with this reagent and each Fbs-protein exhibits a distinctive pattern of 19F NMR signals due to the label, suggesting that the reaction of the reagent varies with the reactivity of the side chains in a protein. The 3 major 19F signals of the unfolded Fbs-RNase in 8M urea are due to the Fbs label on the imidazolium, .alpha.-NH2, and .epsilon.-NH2 groups. Based upon results from amino acid and 19F NMR analyses of the tryptic-chymotryptic peptides of Fbs-RNase, portions of the imidazolium and .epsilon.-NH2 resonances were assigned to the Fbs-label on His-105 and Lys-41, resp., whereas the .alpha.-NH2 resonance was entirely due to the Fbs-label on the .alpha.-NH2 of Lys-1. Because Fbs-RNase has an unchanged, near-UV CD spectrum and because it retains .apprx.80% of the RNase activity, the conformation of Fbs-RNase is probably not altered from the folded conformation of the native enzyme. Upon unfolding in 8M urea or heating at 70.degree., Fbs-RNase gave a 19F NMR spectrum differing from that of the folded Fbs-RNase. In the presence of uridylic acid, Lys-41 was the only residue protected from modification by the reagent, with a concomitant redn. of the .epsilon.-NH2 resonance, the RNase thus modified was fully active. Hence, 19F NMR anal. of proteins after reaction with p-fluorobenzenesulfonyl chloride, provided not only information about the protein conformation but also direct measurements of the modification status.

IT 97801-49-5

RL: PRP (Properties)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Diciembre de 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/103660 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/18,
C07C 311/17

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. y col.; Howson and Howson,
Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA
19477 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/18198

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Junio de 2003
(09.06.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/387,690 11 de Junio de 2002 (11.06.2002) US

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US). ARQULE,
INC. [US/US]; 19 Presidential Way, Woburn, MA
01801 (US).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): KREFT, Anthony, Frank [US/US]; 43
Barley Court, Langhorne, PA 19047 (US). COLE,
Derek, Cecil [IE/US]; 14 Renfrew Road, New City,
NY 10956 (US). WOLLER, Kevin, Roger [US/US];
2 Amendrey Way, Ayer, MA 01432 (US). STOCK,
Joseph, Raymond [US/US]; 439 High Street,
Monroe, NY 10950 (US). KUTTERER, Kristina,
Martha [CA/US]; 624 Cambell Place, Westwood, NJ
07675 (US). KUBRAK, Dennis, Martin [US/US];
3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 (US).
MANN, Charles, William [US/US]; 122 South Fifth
Street, North Wales, PA 19454 (US). MOORE,
William, Jay [US/US]; 108 Fox Run Drive,
Collegeville, PA 19426 (US). CASEBIER, David,
Scott [US/US]; 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741
(US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

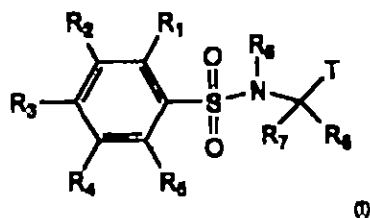
(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente Europea (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES



(57) Resumen: Se proporcionan compuestos de fórmula I, en donde
R₁-R₈ son definidos aquí, junto con sales farmacéuticamente aceptables,
hidratos, metabolitos y/o profármacos de los mismos. Se describe el uso
de estos compuestos para inhibir la producción de beta amiloides y para
la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el
síndrome de Down.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/103660 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/18,
C07C 311/17

108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 (US). CASE-
BIER, David, Scott [US/US]; 161 Embury Lane, Carlisle,
MA 01741 (US).

(21) International Application Number: PCT/US03/18198

(22) International Filing Date: 9 June 2003 (09.06.2003)

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring
House, PA 19477 (US).

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/387,690 11 June 2002 (11.06.2002) US

(71) Applicants (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
ARQULE, INC. [US/US]; 19 Presidential Way, Woburn,
MA 01801 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KREFT, An-
thony, Frank [US/US]; 43 Barley Court, Langhorne, PA
19047 (US). COLE, Derek, Cecil [IE/US]; 14 Renfrew
Road, New City, NY 10956 (US). WOLLER, Kevin,
Roger [US/US]; 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432
(US). STOCK, Joseph, Raymond [US/US]; 439 High
Street, Monroe, NY 10950 (US). KUTTERER, Kristina,
Martha [CA/US]; 624 Cambell Place, Westwood, NJ
07675 (US). KUBRAK, Denola, Martha [US/US]; 3231
Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 (US). MANN,
Charles, William [US/US]; 122 South Fifth Street, North
Waka, PA 19454 (US). MOORE, William, Jay [US/US];

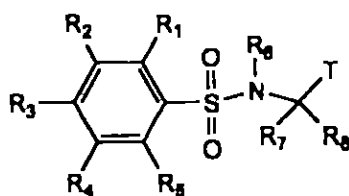
Published:

- with International search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/103660 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION



(1)

(57) Abstract: Compounds of Formula I, wherein R₁-R₈ are defined herein are pro-
vided, together with pharmaceutically acceptable salts, hydrates, metabolites, and/or
prodrugs thereof. Uses of these compounds for inhibiting beta amyloid production
and for the prevention and treatment of Alzheimer's Disease and Down's syndrome
are described.

24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Para:
CATHY A. KODROFF
HOWSON AND HOWSON
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
P.O. BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

Fecha de envío
(día/mes/año) 29 DE JUNIO DE 2004

Registro de referencia del solicitante o agente

AHAQ36APCT

RESPUESTA VENCE
Dentro de 1 meses/días desde la fecha anterior
de envío

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/18198

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)

9 de Junio de 2003 (09.06.2003)

Fecha de prioridad

(día/mes/año)

11 de Junio de 2002 (11.06.2002)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

IPC(7): A61K 31/18; C07C 311/17 y US Cl.: 514/604; 564/93

Solicitante

WYETH

1. Esta opinión escrita la redacta primero (primero, etc.) la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de la opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración razonada de según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4b1a.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 11 de Octubre de 2004 (11.10.2004).

Nombre y dirección de correo de la IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimil No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Rebecca L. Anderson

Teléfono No. (703) 308-1235

I. Bases de la opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
Páginas 1-99 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☒ las reivindicaciones:
páginas 100-127 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☐ los dibujos:
páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☐ el listado de secuencia parte de la descripción:
páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNO
- ☐ los dibujos, hojas/fig- NINGUNA

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

* Las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en esta opinión como "presentadas originalmente".

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. La pregunta como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 1-12 y 15-24

porque:

☐ la dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-12 y 15-24.

2. Una opinión escrita significativa no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>13 y 14</u>	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>13 y 14</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>13 y 14</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Las reivindicaciones 13 y 14 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT al ser anticipadas por Ito y col. (JP 05148233, resumen) que revela el compuesto 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida que corresponde al compuesto de fórmula Ia en donde R1, R2, R4, R5 y R6 son H, R3 es halógeno, T contiene el grupo hidroxilo y R9 y R10 son H. Entonces, las reivindicaciones 13 y 14 carecen de novedad, también carecen de nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) del PCT.

Las reivindicaciones 13 y 14 cumplen los criterios expuestos en el Artículo 33(4) del PCT, y así tiene aplicabilidad industrial debido a que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o usada en la industria.

OPINION ESCRITA

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/18198

26

Casilla Suplementaria

(Para ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente)

LIMITE DE TIEMPO:

El límite de tiempo fijado para responder a la Opinión Escrita no puede ser extendido. 37 CFR 1.484(d). Cualquier respuesta recibida después de la expiración del límite de tiempo fijado en la Opinión Escrita no será considerado en la preparación del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

PATENT COOPERATION TREATY

27

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
CATHY A. KODROFF
HOWSON AND HOWSON
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
P.O. BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

ENTERED

DUE 1/29/04

Date of Mailing (day/month/year) **29 JUN 2004**

REPLY DUE

within 1 month/days from
the above date of mailing

Applicant's or agent's file reference

AHAQ36APCT

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US03/18198

09 June 2003 (09.06.2003)

11 June 2002 (11.06.2002)

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

IPC(7): A61K 31/18; C07C 311/17 and US Cl.: 514/604; 564/93

Applicant

WYETH

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(1) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.3(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 11 October 2004 (11.10.2004)

RECEIVED
JUL - 1 2004

Name and mailing address of the IPEA/US
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703) 305-3230

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (July 1998)

Authorized Officer

Rebecca L. Anderson

Telephone No. (703) 308-1235

30

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-99, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 100-127, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/figs NONE

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US03/18198

29

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-12 and 15-24

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-12 and 15-24.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/18198

30

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>13 and 14</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>13 and 14</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>13 and 14</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 13 and 14 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Ito et al. (JP 05148233, abstract) which discloses the compound 4-chloro-N-[1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]-benzenesulfonamide which corresponds to the compound of formula Ia wherein R1, R2, R4, R5 and R6 are H, R3 is halogen, Y contains the hydroxyl group and R9 and R10 are H. Since claims 13 and 14 lack novelty, they also lack inventive step under PCT Article 33(3).

Claims 13 and 14 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

33

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

IPEA/ US

32

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference AHPAQ38APCT	
International application No. PCT/US03/18198	International filing date (day/month/year) 09 June 2003 (Earliest) Priority date (day/month/year) 11 June 2002
Title of invention SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Wyeth Five Glralda Farms Madison, New Jersey 07940 US	
Telephone No. 973-860-5000 Facsimile No. 973-683-2112 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ArQule, Inc. 19 Presidential Way Woburn, Massachusetts 01801 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Kreft, Anthony Frank 43 Barley Court Langhorne, Pennsylvania 19047 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

35

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/US03/18198

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Cole, Derek Cecil
14 Renfrew Road
New City, New York 10956 US

State (that is, country) of nationality:
IE

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Woller, Kevin Roger
2 Amandray Way
Ayer, Massachusetts 01432 US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Stock, Joseph Raymond
439 High Street
Monroe, New York 10950 US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Kutterer, Kristina Martha
624 Cambell Place
Westwood, New Jersey 07675 US

State (that is, country) of nationality:
CA

State (that is, country) of residence:
US

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Kubrak, Dennis Martin
3231 Gaul Street
Philadelphia, Pennsylvania 19134 US

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Mann, Charles William
122 South Fifth Street
North Wales, Pennsylvania 19454 US

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Moore, William Jay
108 Fox Run Drive
Collegeville, Pennsylvania 19426 US

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Casebier, David Scott
161 Ember Lane
Carlsle, Massachusetts 01741 US

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
 The address must include postal code and name of country.)

Kodroff, Cathy A.
 Howson and Howson
 Spring House Corporate Center
 P.O. Box 457
 Spring House, Pennsylvania 19477 US

Telephone No.

215-540-9200

Facsimile No.

215-540-5818

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

33,980

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

- The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
 - ☒ the international application as originally filed
 - the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
 - the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34
 - the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
 - ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.
 - ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)
- * Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

- ☒ which is the language in which the international application was filed.
- ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
- ☐ which is the language of publication of the international application.
- ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

By: Cathy A. Kedroff
Cathy A. Kedroff
Attorney for Applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

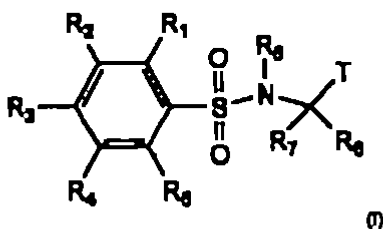
- Date of actual receipt of DEMAND:
- Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
- ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
 ☐ The applicant has been informed accordingly.
- ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
- ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Se proporcionan compuestos de fórmula I, en donde R₁-R₈ son definidos aquí, junto con sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, metabolitos y/o profármacos de los mismos. Se describe el uso de estos compuestos para inhibir la producción de beta amiloides y para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down.

FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS C M INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES ANTERIORES

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente US No. 60/387,690, radicada el 11 de Junio de 2002, que está incorporada aquí para referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con compuestos moleculares pequeños que inhiben la producción de beta amiloide y tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en la edad madura. Las lesiones patológicas principales de AD encontradas en el cerebro consisten de depósitos extracelulares de proteína beta amiloide en forma de placas y angiopatía, y enredos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada agregada. Evidencia reciente ha revelado que los niveles elevados de beta amiloide en el cerebro no solo precede la patología tau sino que está correlacionada con la disminución cognitiva. Además de sugerir un papel causante de la beta amiloide en AD, los estudios recientes han mostrado que beta amiloide agregada es tóxica para las neuronas en el cultivo de célula y tiene un efecto de detrimento en la memoria. Esto sugiere que la reducción de los niveles de beta amiloide es una estrategia viable para el tratamiento de AD.

La proteína beta amiloide está compuesta principalmente de 32 a 45 péptidos de aminoácidos y se produce a partir de proteína precursora más grande llamada proteína precursora de amiloide (APP) mediante la acción secuencial de las proteasas beta y gama secretasa. Aunque raro, los casos de aparición temprana de AD se han atribuido a mutaciones genéticas en la APP que conduce ya sea, a una sobreproducción de la proteína beta amiloide total, o es más susceptible a la agregación de la isoforma de

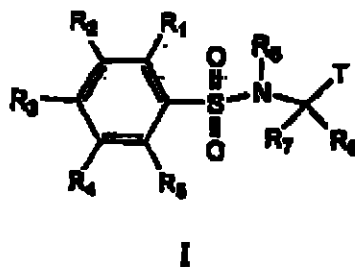
aminoácido 42. Adicionalmente, las personas con Síndrome de Down poseen un cromosoma extra que contiene el gen que codifica APP y así, tienen niveles de beta amiloide elevados e invariablemente desarrollan AD tarde en la vida.

Continúa una necesidad de composiciones útiles para inhibir la producción de beta amiloide y en la prevención y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

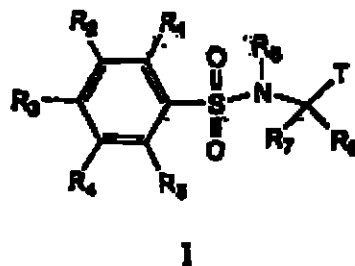
RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, se provee un método para disminuir los niveles de beta amiloide, que incluye la entrega a un paciente de un compuesto de fenilsulfonamida y el monitoreo de los niveles de beta amiloide en el paciente.

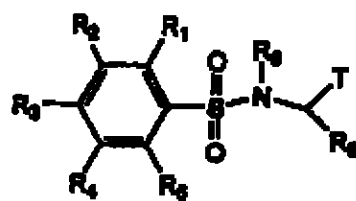
En otro aspecto, se provee un método para disminuir los niveles de beta amiloide, que incluye la entrega a un paciente de un compuesto de formula I:



En un aspecto adicional, se provee un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, que incluye la entrega a un paciente de un compuesto de formula I:

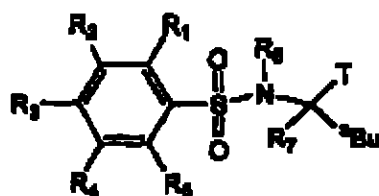


Aún en otro aspecto, se provee un compuesto de formula Ia, en donde la formula Ia es:



Ia

En un aspecto adicional, se provee un compuesto de formula Ib, en donde la formula Ib es:



Ib

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen mejor en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de esta.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee métodos para monitorear la producción de beta amiloide en pacientes en riesgo de, o que sufren de AD u otras enfermedades producidas por niveles elevados de proteína beta amiloide en el cerebro.

La presente invención también provee métodos para disminuir los niveles de beta amiloide, que incluyen la entrega a un paciente de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, y el monitoreo de los niveles de beta-amiloide en el paciente.

Con término "paciente" como se usa aquí, se pretende describir un mamífero que ha sido diagnosticado como que tiene o está en riesgo de

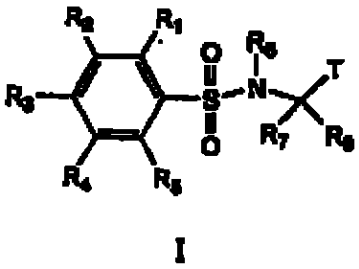
tener una o más de las condiciones para las cuales la modulación de los niveles de beta amiloide es deseable. Preferiblemente, el paciente es un humano, animal doméstico, incluyendo caninos y felinos, o animales de granja, y más preferiblemente es un humano. Así, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de un número de condiciones humanas y veterinarias.

Por el término "disminuir niveles de beta amiloide" como se usa aquí, se pretende describir la disminución o inhibición de producción de beta amiloide en un paciente. Una variedad de condiciones se pueden tratar disminuyendo la producción de beta amiloide en un paciente, e incluyen Enfermedad de Alzheimer, demencia, Síndrome de Down, y deterioro cognitivo medio, entre otras.

Como se usa aquí, el término prevención abarca la preclusión de la aparición de síntomas en un paciente que ha sido identificado con, o en riesgo de una condición producida por niveles elevados de protefna beta amiloide en el cerebro. El paciente puede no haber sido diagnosticado con la misma, o puede no haber presentado aún cualquier síntoma de esta.

1. Composiciones de la invención

En una realización, la presente invención provee compuestos de formula I:



En donde

- R₁ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;
- R₂ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;
- R₃ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;
- R₄ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R₅ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

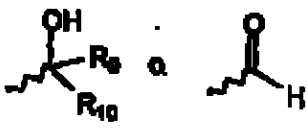
R₆ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH₂ cicloalquilo, CH₂-2-furano, (CH₂)₂SCH₃ y (CH₂)₂NHBOC;

R₇ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R₈ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquilo sustituido, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH₂ cicloalquilo, CH₂-3-indol, CH(alquilo menor)-2-furano, CH(alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH(alquilo menor)fenilo, y CH(OH)-4-SCH₃-fenilo; o

R₇ y R₈ están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, CF₃, alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

4

43

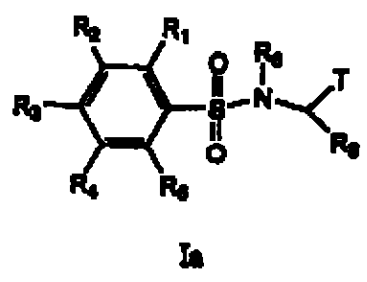
R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es N=N y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es N=N y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono con el anillo benceno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, el compuesto es de formula Ia:



En donde

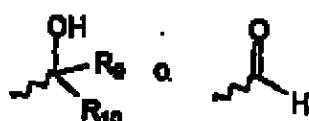
- R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;
- R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;
- R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;
- R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;
- R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

46

R_8 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo, menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, t-butilo, butilo sustituido, hexilo opcionalmente sustituido, heptilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, CH_2 cicloalquilo, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -2-furano, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -4-metoxifenilo, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ fenilo, $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -fenilo y $(\text{CH}_2)_2\text{-S-alquilo menor}$;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, CF_3 , cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

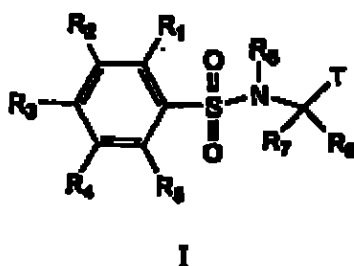
R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $\text{N}=\text{N}$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $\text{N}=\text{N}$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización adicional, el compuesto es de fórmula I:



En donde

R₁ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R₃ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₄ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R₅ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

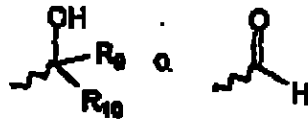
R₁ y R₂ o R₄ y R₅ están fusionados para formar un anillo insaturado basado en Carbono;

R₆ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo, menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH₂ cicloalquilo, CH₂-2-furano, (CH₂)₂SCH₃ y (CH₂)₂NHBOC;

R₇ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R₈ es seleccionado del grupo consistente de bencilo y bencilo sustituido;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF₃, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

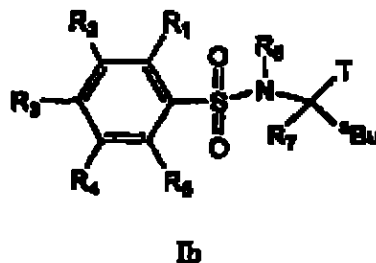
R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocídico;
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocídico; y
- (vi) uno o más de R₁ a R₅ es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Aún en otra realización, el compuesto es de formula Ib:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H, bromo, flúor, y yodo;

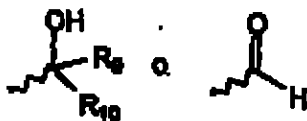
R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo, menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF_3 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

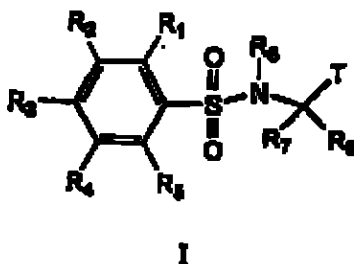
En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;

- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 o R_4 es $N=N$; R_1 o R_5 es O, y R_2 o R_4 está enlazado a R_1 o R_5 para formar un anillo heterocíclico;
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización adicional, el compuesto es de formula I:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;
 R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y $N=N$;
 R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;
 R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y $N=N$;

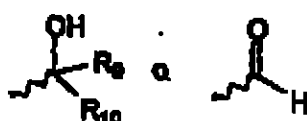
R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF₃, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

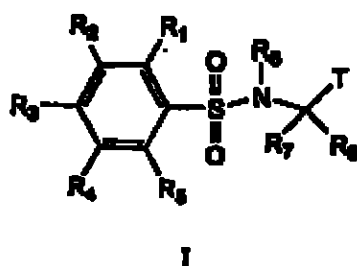
R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R₁ a R₅ es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Aún en una realización adicional, el compuesto es de formula I:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo; o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



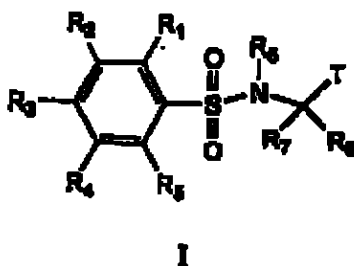
En donde:

(i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;

- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es N=N y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es N=N y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, R_3 es halógeno y R_7 es H, entonces R_8 es alquilo C_5 a C_8 , o R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado basado en carbono;
- (vii) cuando cada uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es H, y R_1 y R_2 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, entonces R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo; CH (alquilo menor) fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;
- (viii) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, y R_3 es halógeno, entonces R_7 y R_8 no son ambos CH_3 ; y
- (ix) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno, a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, el compuesto es de formula I:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R₃ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₄ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R₅ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

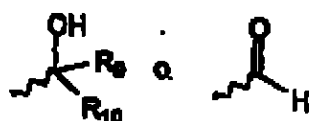
o

R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R₆ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH₂ cicloalquilo, CH₂-2-furano, (CH₂)₂SCH₃ y (CH₂)₂NHBOC;

R₇ y R₈ están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF₃, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es halógeno a menos que R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Aún en una realización adicional, el compuesto es seleccionado del grupo consistente de 2-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-1,2,3-benzoxadiazol-7-sulfonamida, 2-cloro-4-fluor-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-2-metoxibencenosulfonamida, 2-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-6-metilbencenosulfonamida, 3,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 2,4-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-1-sulfonamida, N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-2-sulfonamida, 3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromo bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-2-ilmetil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,5-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 3,4-dibromo-N-[(1S,2S)-1-

(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,3-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,4,5-tricloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,5-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, N-aliil-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, tero-butil-2-[[[(4-clorofenil) sulfonyl] [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino] etilcarbarnato, 4-cloro-N-(4-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-[2-(metilito)etil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-(3-fenilprop-2-inil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-

(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)pentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-heptil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-pentiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-fenilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-feniloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metil pentil] bencenosulfonamida, 4-
 cloro-N-[(1S,2R)-2-(2furil)-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-
 N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2,3-dimetilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-
 [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropiloctil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-
 [(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida, 4-
 bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida, 4-
 bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)butil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-
 propilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-
 propiloctil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-
 metilheptil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)heptil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilbutil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)propil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-
 metilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-
 isopropil-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-
 (hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-
 (hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-
 (hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-
 (hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-
 (hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-

1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]
 bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-
 (hidroximetil)etil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-
 hidroxietil]-4-clorobencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-1-
 metilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-
 metilbutil]-bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)pentil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-
 feniletil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-
 metilbutil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-
 (hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-
 (hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[1-(hidroximetil)butil]
 bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-
 (hidroximetil)etil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-
 (metiltio)propil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-1-
 (hidroximetil)propil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-
 metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[1-
 (hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-
 metil-2-feniletil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-
 feniletil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-
 metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]
 bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-2-
 fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-
 [4-(metiltio)fenil]etil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1-
 metiletil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-2-
 fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-
 metilpropil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-
 (hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[2-
 (hidroximetil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-
 (hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-
 (hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2,3-
 dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(1-ciclobutil-2-hidroxi-1-
 feniletil)bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-
 metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-
 metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-
 metilpropil]octil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-
 metilpropil]heptil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-

metilpropil]hexil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(4-metoxifenil)metil]-2metilbutil} bencenosulfonamida, N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil}bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-meilbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil] heptil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metulbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-

hexenil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentinil}bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metoxibutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-formil-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil-3-butenil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[4-clorofenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentinil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 3-

cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil)
 bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-
 butenil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-
 4-pentenil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-
 metilpropil)butil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-((4-
 clorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-
 hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-pentenil) bencenosulfonamida, 3-cloro-
 N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)
 bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-
 hexenil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-
 (metilsulfanil)fenil)metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-
 [ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-
 N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)octil) bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-
 ((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)heptil) bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-
 ((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil) bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-
 ((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil) bencenosulfonamida, 2-fluoro-
 N-((1S,2S)-1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil)-2-
 fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-
 metoxifenil)metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida, N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-
 il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)-2-fluorobencenosulfonamida, 4-bromo-
 N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-
 bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-2-pentilheptil)
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-
 metilpropil)hexil) bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-isobutil-
 4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil) bencenosulfonamida, 4-bromo-N-
 ((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-
 alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)-4-bromo bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)
 bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-
 metilbutil)-4-bromobencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-2-
 isopropenil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil) bencenosulfonamida, 4-
 bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-((1E)-1-metil-1-propenil)-1-((1S)-1-
 metilpropil)-3-pentenil) bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-(3-butenil)-2-
 hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-hexenil)

bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(hidroxi[di(1-naftil)]metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)octil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil)-4-clorobencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi(difenil)metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)-4-cloro bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-((1E)-1-metil-1-propenil)-1-((1S)-1-metilpropil)-1-pentenil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-hexenil)-4-cloro bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi[di(1-naftil)]metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)octil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-2-pentilheptil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)butil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)-4-fluoro bencenosulfonamida, N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil)-2-metoxibutil) bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-((1E)-1-metil-1-propenil)-1-((1S)-1-metilpropil)-3-pentenil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-hexenil)-4-fluorobencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[bis(4-(dimetilamino)fenil)](hidroxi)metil)-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi[di(1-naftil)]metil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)octil) bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-2-pentilheptil) bencenosulfonamida, N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil)-3-clorobencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-

hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil]-3-cloro bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil-3-cloro bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil} bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-3-clorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil} bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]-4-pentenil}-2-fluorobencenosulfonamida, N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-2-fluorobencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil} bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-2-fluoro bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 4-yodo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, y 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, o una sal, hidrato, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

En otra realización, el compuesto es 4-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos (quirales) y así, producir la aparición de isómeros ópticos y diastereómeros. Aunque no se muestran con respecto a la estequiometría, cuando los compuestos pueden contener uno o más centros quirales, preferiblemente al menos uno de los centros quirales es de estequiometría S. Más preferiblemente, el átomo de carbono al cual N, T, R₇ y R₈ están unidos es de estequiometría S. Así, la invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como los estereoisómeros racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sales, hidratos, metabolitos y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos.

El término "alquilo" se usa aquí para referirse a grupos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen aproximadamente de uno a diez átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente, uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo menor" se usa aquí para referirse a grupos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen aproximadamente de uno a seis átomos de carbono.

El término "alquenilo" se usa aquí para referirse a grupos alquilo alifáticos de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y aproximadamente de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono. El término "alquinilo" se usa aquí para referirse a grupos alquilo alifáticos de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y aproximadamente de dos a aproximadamente ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono.

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido" y alquinilo sustituido" se refieren a alquilo, alquenilo y alquinilo como los descritos, que tienen de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio, cuyos grupos pueden estar

opcionalmente sustituidos. Estos sustituyentes pueden estar unidos a cualquier carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo siempre y cuando la unión constituya una mitad química estable.

El término "arilo" se usa aquí para referirse a un sistema aromático carbocíclico, que puede ser un anillo simple o anillos aromáticos múltiples fusionados o enlazados juntos como las que en al menos una parte de los anillos fusionados o enlazados forman el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a arilo como el definido, que tiene uno o más sustituyentes incluyendo halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. Preferiblemente, un grupo arilo está sustituido con uno a aproximadamente cuatro sustituyentes.

El término "heterocíclico" se usa aquí para describir un anillo monocíclico de 4- a 7- miembros, o un anillo heterocíclico multicíclico estable que está saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado. El anillo heterocíclico tiene en su estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos incluyendo átomos de N, O y S. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heterocíclico contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar oxidados. El anillo heterocíclico también incluye un anillo multicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo arilo. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono siempre y cuando la estructura resultante sea químicamente estable.

Una variedad de grupos heterocíclicos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mezclados, anillos que contienen heteroátomos fusionados, y combinaciones de estos. Los anillos que contienen oxígeno incluyen, pero no se limitan a

anillos furilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo y dioxinilo. Anillos que contienen nitrógeno incluyen, sin limitación, anillos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, piperazinilo, azepinilo, triazinilo, pirrolidinilo y azepinilo. Anillos que contienen azufre incluyen, sin limitación anillos tienilo y ditiolilo. Anillos que contienen heteroátomos mezclados incluyen, pero no se limitan a anillos oxatiolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Anillos que contienen heteroátomos fusionados incluyen, pero no se limitan a anillos benxofuranilo, benzo[b]tienilo o benzo[c]tienilo, indolilo, benzazolilo, puridinilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, benzoxazinilo, xantelilo, acridinilo y purinilo.

Como se usa aquí, un grupo piperidinilo sustituido con N se puede definir como un grupo heterocíclico sustituido. Entre los sustituyentes particularmente deseables están grupos piperidinilo N-alquilo-, N-arilo-, N-acilo- y N-sulfonilo. Un grupo N-acil-piperidinilo particularmente adecuado es N-t-butiloxycarbonil (BOC)-piperidina. Sin embargo, otros sustituyentes adecuados pueden ser fácilmente identificados por el experto en la técnica.

El término "heterociclo sustituido" se usa aquí para describir un grupo heterocíclico que tiene uno o más sustituyentes, incluyendo halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. Preferiblemente un grupo heterocíclico sustituido tiene de 1 a aproximadamente 4 sustituyentes.

El término "alcoxi" se usa aquí para referirse al grupo O(alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de oxígeno, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido. El término "ariloxi" se usa aquí para referirse al grupo O(arilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de oxígeno, y el grupo arilo está opcionalmente sustituido.

El término "alquilcarbonilo" se usa aquí para referirse al grupo CO(alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de carbono de la mitad carbonilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido.

El término "alquilcarboxi" se usa aquí para referirse al grupo COO(alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de carbono del grupo carboxi, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido

El término "aminoalquilo" se usa aquí para referirse a aminas secundarias y terciarias, en donde el punto de unión es a través del átomo de nitrógeno, y los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, los grupos alquilo contienen uno a ocho átomos de carbono y pueden ser iguales o diferentes.

El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F o I.

El término estructura de "anillo", e.g., cuando R₃ y R₄ forman una estructura de anillo, incluye una estructura monocíclica, una estructura ciclo de puente, y estructuras ciclo fusionadas, a menos de se especifique otro tipo de estructura de anillo.

Los compuestos de la presente invención abarcan formas tautoméricas de las estructuras proveídas aquí, caracterizadas por la bioactividad de los compuestos ejemplares y estructuras dibujadas. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos, bases, metales alcalinos y metales alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables.

Ácidos fisiológicamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos. Se conoce un número de ácidos inorgánicos en la técnica, e incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yohídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, entre otros. De igual forma, se conoce una variedad de ácidos orgánicos en la técnica, e incluyen, sin limitación, ácidos láctico, fórmico, acético, fumárico, cítrico, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, glucurónico, maléico, furóico, glutámico, benzóico, antranílico, salicílico, tartárico, malónico, málico, fenilacético, mandélico, embónico,

metanosulfónico, etanosulfónico, pantenólico, bencenosulfónico, tiuensulfónico, esteárico, sulfanílico, algínico y galacturónico, entre otros.

Bases fisiológicamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas e inorgánicas. Se conoce un número de bases inorgánicas en la técnica, e incluyen compuestos de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, hidróxido de zinc, entre otros. Se conoce un número de bases orgánicas en la técnica e incluyen, sin limitación, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaina, entre otras.

Sales de álcali y sales de metales alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitación, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio en forma de ésteres, hidróxidos y carbamatos. También se pueden usar otras formas "profármaco" convencionales, cuando se entregan de esta forma, se convierten a la *mitad activa in vivo*.

Estas sales, así como otros compuestos de la invención pueden estar en forma de ésteres, carbamatos y otras formas "profármaco" convencionales, que cuando son administradas de esta forma, se convierten a la mitad activa en vivo. En una realización preferida actualmente, los profármacos son ésteres. Ver, e.g., B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

Los compuestos discutidos aquí también abarcan "metabolitos" que son productos únicos formados mediante el procesamiento de los compuestos de fórmula I, la o Ib por la célula o paciente. Preferiblemente, los metabolitos son formados *in vivo*.

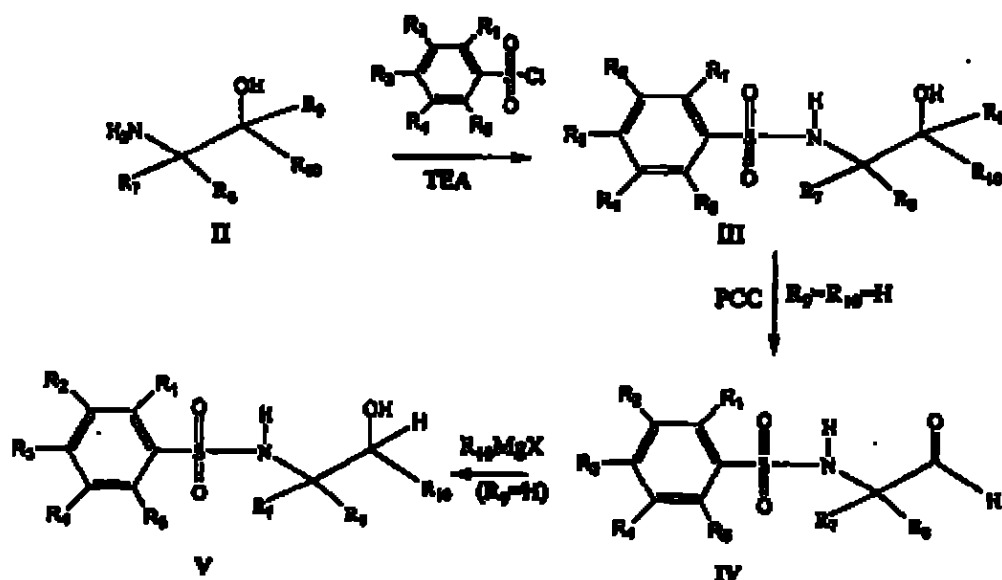
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de formas bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en las técnicas orgánicas sintéticas, o variaciones de estos métodos, por el experto en la técnica.

Ver, generalmente, Comprehensive Organic Synthesis, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); Comprehensive Organic Chemistry, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979). Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los descritos a continuación).

En ciertas realizaciones, puede ser deseable usar ácidos α -amino quiralmemente puros, 1,2-aminoalcoholes, ácidos N-sulfonil α -amino, y N-sulfonil 1,2-aminoalcoholes en las reacciones descritas aquí para la producción de las fenilsulfonamidas de la invención. Un número de métodos para producir estos compuestos es conocido en la técnica. Entre estas metodologías deseables están las descritas en la Solicitud de Patente US No. 60/339,264, registrada en Diciembre 11 de 2001, y luego registrada como Solicitud de Patente US No. 10/304,322 y Solicitud de Patente Internacional PCT/US02/38119, ambas registradas el 26 de Noviembre de 2002, "Process for the Synthesis of Chirally pure α -Amino-Alcohols", Solicitud de Patente US No. 10/014,304, registrada el 11 de Diciembre de 2001, titulada "Heterocyclic Sulfonamide Inhibitors og Beta Amyloid Production", publicada como US-2002-0183361-A el 5 de Diciembre de 2002; y Solicitud de Patente No. 10/166,896, registrada el 11 de Junio de 2002, y luego publicada el 16 de Enero de 2003 como US-2003-0013892-A1, titulada "Production of Chirally Pure α -Amino Acids and N-sulfonyl α -Amino Acids".

Un primer método de preparación de los compuestos de la invención consiste de la reacción de un 1,2-aminoalcohol II con el haluro de sulfonilo apropiado, en presencia de una base como trietilamina (TEA), y en un solvente adecuado para producir compuestos de formula III. Para compuestos en donde R_9 y R_{10} son hidrógeno, la oxidación del alcohol primario N-Sulfonilo con clorocromato d piridinio (PCC) o a condiciones de Swern, produce el aldehído IV correspondiente, que puede reaccionar con reactivos de Grignard para producir los alcoholes secundarios V, como una mezcla de diastereómeros que se pueden separar mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) u otros métodos adecuados (Esquema 1).

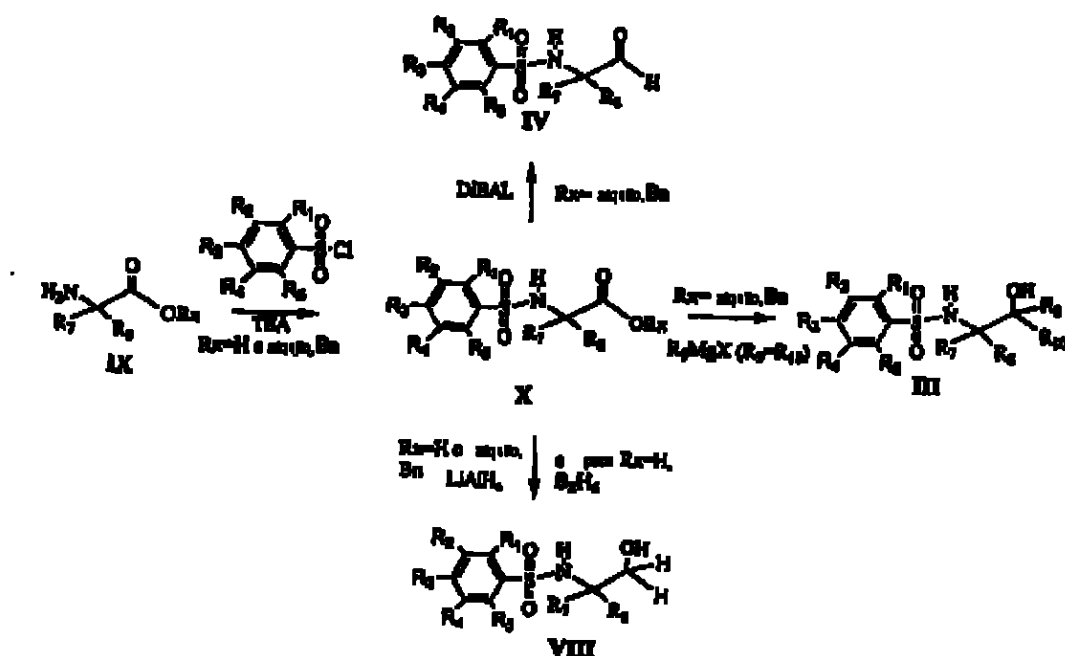
Esquema 1



Un segundo método de preparación involucra la reacción de un α -amino ácido o éster IX con el haluro de sulfonilo apropiado en presencia de una base como trietilamina y en un solvente adecuado, para producir compuestos de fórmula X (Esquema 2). El intermediario de ácido N-sulfonilo X ($R_x=H$) se puede convertir en el alcohol primario VIII correspondiente ($R_9=R_{10}=H$) usando metodología estándar como $LiAlH_4$ (LAH) o cloruro cianúrico/ $NaBH_4$. El intermediario éster de N-sulfonilo X ($R_x=\text{alquilo, Bn}$) también se puede reducir al alcohol primario VIII correspondiente usando metodología estándar como $LiAlH_4$. Alternativamente, el intermediario éster de N-sulfonilo X ($R_x=\text{alquilo, Bn}$) se puede convertir al aldehído IV con diisobutil aluminiohidruro (DIBAL). Finalmente, el intermediario éster de N-sulfonilo X ($R_x=\text{alquilo, Bn}$) puede reaccionar con 2 equivalentes de reactivo de Grignard para producir los alcoholes terciarios III con $R_9=R_{10}$. Alternativamente, para los alcoholes terciarios III con R_9 diferente a R_{10} , se puede preparar la amida Weinreb correspondiente (ver Esquema 7) del ácido N-sulfonilo, y posteriormente reaccionar con R_9MgX y $R_{10}MgX$.

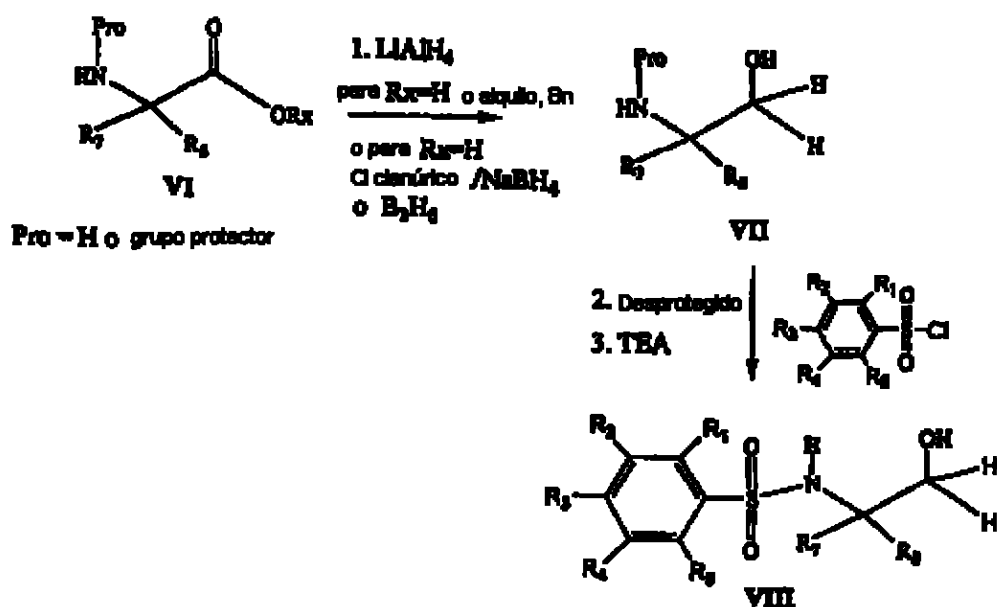
Handwritten signature or mark.

Esquema 2



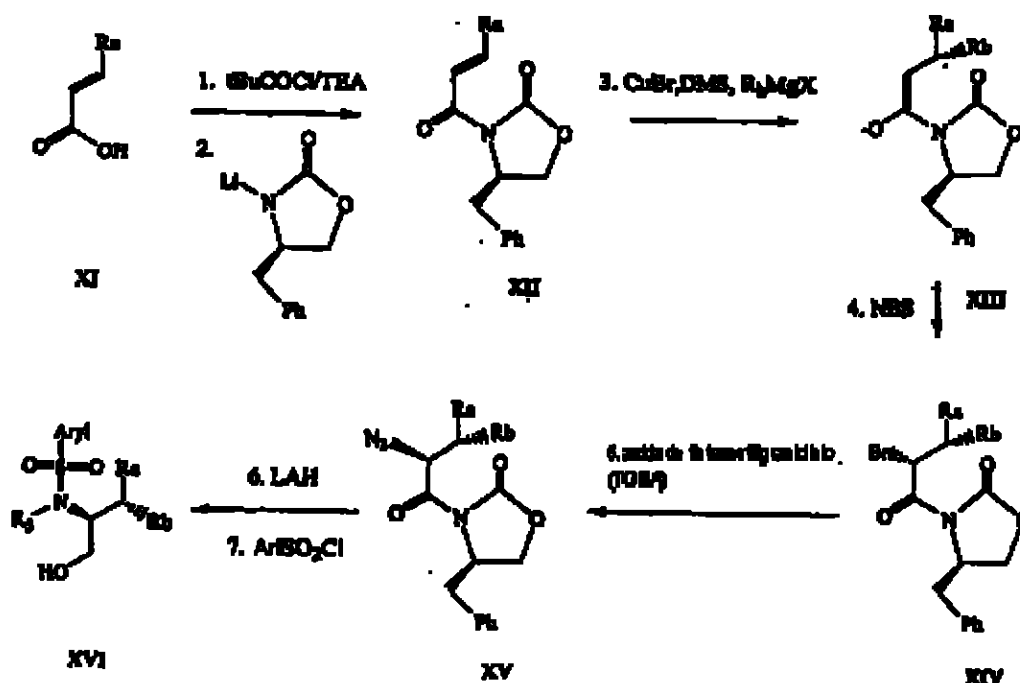
En una variación del segundo método para preparar los alcoholes primarios, un α -amino ácido o éster (o derivado no protegido de N, de este) IV es primero convertido al 1,2-aminoalcohol primario correspondiente (usando la metodología indicada en el párrafo anterior), que posteriormente, después de la desprotección (si es necesario), reacciona con el haluro de sulfonilo apropiado (Esquema 3) para producir los compuestos de formula VIII.

Esquema 3



Para la preparación de los compuestos derivados de α -aminoácidos no naturales que contienen ramificaciones beta en la cadena lateral de aminoácido, un método de preparación se basa en el trabajo de Hruby (Tet. Lett. 38:5135:5138 (1997)), incorporada para referencia, está indicada en el Esquema 4. Esta ruta incluye la formación de la amida α,β -insaturada XII de los auxiliares quirales de Evans, a partir del ácido α,β -insaturado XI, seguido de la adición conjugada de un organocuprato, atrapando el anión enolato XIII resultante con N-bromosuccinimida (NBS), desplazamiento del bromuro XIV con un anión azida para producir XV, seguido de la reducción al 1,2-aminoalcohol y posterior sulfonilación para producir el compuesto XVI objetivo.

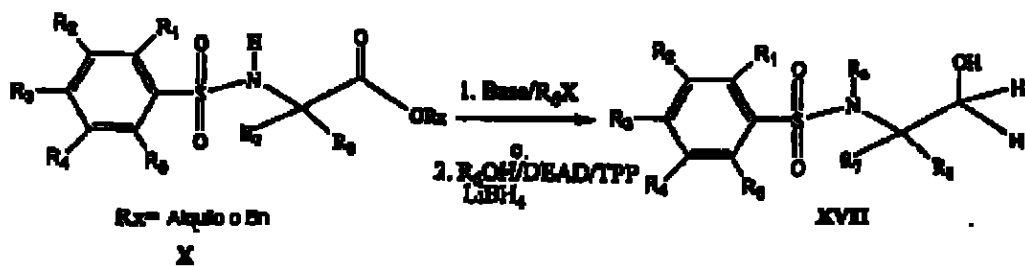
Esquema 4



Para la preparación de sulfonamidas alquiladas con N XVII (R_8 puede ser alquilo, alquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido), el éster de sulfonamida X se puede alquilar con N, mediante ya sea, por el tratamiento con una base adecuada como hidruro de sodio, seguido del agente de alquilación R_8X , o mediante el uso de condiciones de Mitsunobi ($R_8OH/DEAD$, TPP). La reducción con LiBH_4 del éster de sulfonamida alquilado con N produce la sulfonamida alquilada con N en la serie de alcoholes primarios XVII (esquema 5). Estos alcoholes primarios XVII se pueden convertir a los análogos alquilados con N de los alcoholes secundarios V, o serie de aldehídos IV mediante la química que ha sido indicada anteriormente. Alternativamente, los ésteres de sulfonamida alquilados con H, o sus amidas Weinreb correspondientes, se pueden tratar con reactivos de Grignard para producir los análogos alquilados con N de los alcoholes terciarios III (en donde R_9 y R_{10} no son hidrógeno).

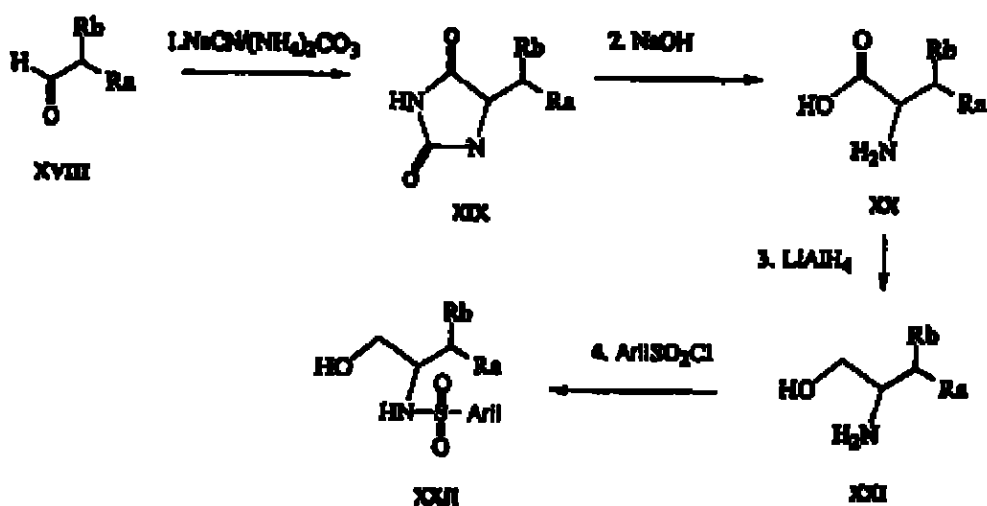
74

Esquema 5



Una preparación alterna de sulfonamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes no naturales usa la modificación de Bucherer de la síntesis de α -aminoácido de Strecker (Esquema 6). En esta ruta, un aldehído XVIII reacciona con el anión de cianuro y carbonato de amonio para producir la hidantofina XIX, que es hidrolizada al α -aminoácido XX. Este compuesto es luego reducido al XXI y sulfonilado para producir los compuestos de formula XXII deseados.

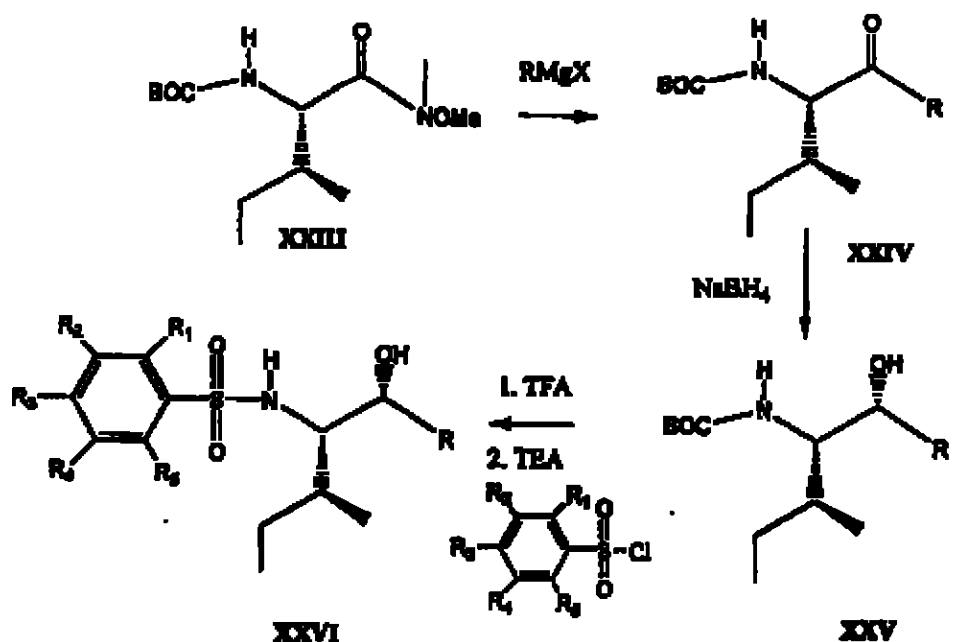
Esquema 6



Como se anotó anteriormente (Esquema 1), la preparación de sulfonamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes en la serie de alcohol secundario V produce la formación de una mezcla diastereomérica. Un

método alternativo para la preparación de estos compuestos que resulta en la producción de un diastereoisómero puro está indicado en el Esquema 7, para compuestos derivados de L-isoleucina. Este método, que utiliza la química usada por Roux (Tetrahedron 50: 5345-5360 (1994)), consiste en la adición de reactivos de Grignard a la amida Weinreb XXIII (derivada del α -aminoácido requerido), seguido de la reducción estereoespecífica de la cetona XXIV para producir un 1,2-aminoalcohol diastereomérico simple protegido con N XXV. La desprotección de este compuesto seguido por la reacción con cloruros de sulfonilo produce los alcoholes secundarios de sulfonamida diastereomérica puros de fórmula XXVI.

Esquema 7



Cuando se incluyen catalizadores o solventes en un paso de reacción de esta invención, se espera que se puedan usar otros catalizadores o solventes conocidos en la técnica, pero no mencionados aquí. Los expertos en la técnica podrán fácilmente determinar catalizadores, solventes y condiciones de reacción adecuados para cada paso de reacción incluido en la invención.

La invención incluye ciertos tipos de reacciones, tales como atrapamiento de enolato, hidrólisis, y reacciones de reducción que son

25
74

generalmente conocidas en la técnica, pero que no habían sido aplicadas antes de la manera novedosa de la presente invención. Las variaciones en los métodos específicos para realizar pasos individuales de la invención pueden ser obvias para los expertos. Aunque todas estas posibles variaciones no pueden ser establecidas aquí, tales variaciones están contempladas dentro del alcance de la presente invención.

II. Formulaciones de la Invención

Los compuestos descritos aquí pueden estar formulados en cualquier forma adecuada para la ruta deseada de entrega, usando una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden ser entregadas mediante una ruta como oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, intraperitoneal, sublingual, intracraneal, epidural, intratraqueal, intranasal, vaginal, rectal, o mediante liberación sostenida. Preferiblemente, la entrega es oral.

Una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto usado según la presente invención puede variar dependiendo del compuesto específico, modo de entrega, severidad de la condición que está siendo tratada, y cualquier otro ingrediente activo usado en la formulación o el régimen seleccionado. El régimen de dosis se puede ajustar para proveer la respuesta terapéutica óptima. Varias dosis divididas pueden ser entregadas diariamente o se puede entregar una dosis simple. Sin embargo, la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Como se describe aquí, una cantidad farmacéuticamente útil de un compuesto de la presente invención es la de un compuesto que alivia los síntomas de la enfermedad, e.g., AD o la que previene la aparición de los síntomas, o la aparición de los síntomas más severos). Generalmente, una dosis individual (i.e., por unidad, e.g. tableta) de un compuesto de la invención puede estar en un rango de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 10 g/kg , más preferiblemente de 10 mg/kg a

~~72~~

aproximadamente 5 g/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. Deseablemente, estas cantidades se proveen sobre una base diaria. Sin embargo, la dosis a ser usada en el tratamiento o prevención de un déficit cognitivo específico, u otra condición puede ser determinada subjetivamente por el médico de turno. Las variables involucradas incluyen el déficit cognitivo específico y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

Los compuestos de la invención pueden ser combinados con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo sin limitación, vehículos sólidos o líquidos que son compatibles con los compuestos de la presente invención. Tales vehículos incluyen adyuvantes, jarabes, elixires, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, surfactantes, agentes granulados, agentes desintegrantes, emolientes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, glidants, ayudas de compresión, materiales encapsulantes, emulsificantes, amortiguadores, preservativos, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizantes, osmoreguladores y combinaciones de estos. Opcionalmente uno o más compuestos de la invención pueden estar mezclados con otros agentes activos.

Los adyuvantes pueden incluir, sin limitación, agentes saborizantes, endulzantes, agentes colorantes, preservativos, y antioxidantes complementarios, que pueden incluir vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT) y hidroxianisol butilado (BHA).

Los elixires y jarabes se pueden preparar de adulzantes aceptables como azúcar, sacarina o un endulzante natural, un agente saborizante y/o solvente. En una realización, un jarabe puede contener aproximadamente 10 a aproximadamente 50% de un vehículo de azúcar. En otra realización, el elixir puede contener aproximadamente 20 a aproximadamente 50% de un vehículo de etanol.

Los diluyentes pueden incluir materiales en los cuales los compuestos pueden ser dispersos, disueltos o incorporados. Preferiblemente, los diluyentes incluyen agua, alcoholes menores monovalentes, alcoholes monohídricos, alcoholes polihídricos, y glicoles y polioles de bajo peso

molecular, incluyendo propilen glicol, dietilen glicol, polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol, butilen glicol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, ésteres de sorbitol, butanodiol, oleato de etilo, miristato de isopropilo, propanol éter, éteres etoxilados, éteres propoxilados, aceites tales como de maíz, almendra, coco fraccionado, cacahuete, aceites de ajonjolí, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), ceras, preferiblemente ceras de baja fusión, dextrina, y combinaciones de estos. Preferiblemente, el diluyente es agua.

Los aglutinantes pueden incluir sin limitación, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidina, gelatina, goma arábrica, polietilen glicol, almidón, azúcares como sucrosa, caolín, caolín de celulosa y lactosa, entre otros.

Los lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, ácido salicílico anhidro liviano, talco y lauril sulfato de sodio, entre otros.

Agentes de granulación incluyen sin limitación, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona y poliplasdon, entre otros.

Los agentes de desintegración pueden incluir almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio y citrato de calcio, entre otros.

Los emolientes pueden incluir, sin limitación, estearil alcohol aceite de visón, cetil alcohol, oleil alcohol, laurato de isopropilo, polietilen glicol, aceite de olivam jalea de petróleo, ácido palmítico, ácido oléico y miristato de miristilo.

Alternativamente, el uso de dispositivos de entrega sostenida puede ser deseable, con el fin de evitar la necesidad del paciente de tomar medicaciones en una base diaria. El término "entrega sostenida" se usa aquí para referirse a demorar la entrega de un agente activo, i.e., un compuesto de la invención, hasta la colocación en un ambiente de entrega, seguido de una liberación sostenida del agente en un tiempo después. Un número de dispositivos de entrega sostenida son conocidos en la técnica e incluyen

hidrogeles (Patente U.S. Nos. 5,266,325; 4,959,217; 5,292,515, bombas osmóticas (Patente U.S. Nos. 4,295,987 y 2,273,752 y Patente Europea No. 314,206, entre otros); materiales de membrana hidrofóbica, tales como etilenmetacrilato (EMA) y etilenvinilacetato (EVA); sistemas de polímero bioreabsorbible (Publicación de Patente Internacional No. WO 98/44964 y Patente US Nos. 5,756,127 y 5,854,388); y otros dispositivos de implante bioreabsorbible compuestos de, por ejemplo, poliésteres, polianhidridos o copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico (Patente US No. 5,817,343). Para uso en tales dispositivos de entrega sostenida, los compuestos de la invención pueden ser formulados como se describe aquí.

III. Entrega de la Formulación

La presente invención provee métodos para proveer los compuestos de la invención a un paciente. Los compuestos pueden ser entregados mediante una ruta como oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, intraperitoneal, sublingual, intracraneal, epidural, intratraqueal, intranasal, vaginal, rectal, o mediante liberación sostenida. Preferiblemente, la entrega es oral.

En una realización, las composiciones son entregadas oralmente en forma sólida o líquida mediante polvo, tableta, cápsula, microcápsulas, polvo dispersable, gránulo, suspensión, jarabe, elixir y aerosol.

Deseablemente, si el compuesto es entregado oralmente, este es subdividido en una dosis que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo. Las formas de dosis de unidad pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo polvos empacados, viales, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de dosis de unidad puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de paquete. Preferiblemente, los polvos y tabletas contienen hasta 99% del ingrediente activo.

En otra realización, los compuestos son entregados intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, parenteralmente

e intraperitonealmente en forma de soluciones, suspensiones, dispersiones o polvos estériles inyectables que son fluidos al punto que exista la habilidad de fácil inyectabilidad. Tales composiciones inyectables son estériles, estables a condiciones de fabricación y almacenamiento, y libres de la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos.

Las formaciones inyectables pueden ser preparadas combinando el compuesto con un líquido. El líquido puede ser seleccionado entre agua, glicerol, etanol, propilen glicol y polietilen glicol, aceites y mezclas de estos, y más preferiblemente, el vehículo líquido es agua. En una realización, el aceite es aceite vegetal. Opcionalmente, el vehículo líquido contiene un agente de suspensión.

En una realización adicional, los compuestos son entregados rectalmente o vaginalmente en forma de un supositorio convencional.

Aún en otra realización, las composiciones son entregadas intranasalmente o intrabronquialmente en forma de un aerosol.

En una realización adicional, las composiciones son entregadas transdérmicamente o mediante liberación sostenida a través del uso de un parche transdérmico que contiene la composición y un vehículo opcional que es inerte al compuesto, es no tóxico a la piel, y permite la entrega del compuesto para la absorción sistémica en la corriente sanguínea.

Dicho vehículo puede ser una crema, ungüento, pasta, gel o dispositivo oclusivo. Las pastas pueden incluir polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico. Además, se puede utilizar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar los reactivos activos en la corriente sanguínea, o una matriz que contiene los reactivos activos.

IV. Métodos de Uso

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para la prevención y tratamiento de desórdenes que involucran la producción de beta amiloide, incluyendo enfermedades cerebrovasculares, y la prevención y tratamiento de AD en virtud de su habilidad para reducir la producción de beta amiloide.

En estudios preliminares que usan ensayos específicos de proteasa, los compuestos de la invención han mostrado tener inhibición específica con respecto a la actividad de proteasa. Así, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de una variedad de condiciones en las cuales la modulación de los niveles de beta amiloide provee un beneficio terapéutico. Tales condiciones incluyen, e.g., angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, Enfermedad de Alzheimer (AD), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de cuerpo de inclusión, síndrome de Down y deterioro cognitivo medio, entre otras.

Los compuestos de la presente invención también han mostrado que inhiben la producción de beta amiloide. En una realización, a un sujeto o paciente se le pueden monitorear sus niveles de circulación de los compuestos y/o niveles de beta-amiloide, de un tiempo a otro seguido de la administración de un compuesto de la invención, o durante el curso del tratamiento. Se puede utilizar una variedad de ensayos para este propósito, incluyendo los descritos a continuación. Adicionalmente, métodos de detección celulares, libres de células y en vido, así como radioinmunoanálisis y inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA) para detectar inhibidores de producción de beta amiloide son conocidos en la técnica (ver, e.g., P.D. Mehta, et al., *Techniques in Diagnostic Pathology*, vol. 2, eds. Bullock et al., Academia Press, Boston, pages 99-112 (1991)), Publicación Internacional de Patente No. WO 98/22493, Patente Europea No. 0 652 009, y Patente US Nos. 5,703,129 y 5,593,846).

Los compuestos pueden además ser utilizados para la generación de reactivos útiles en el diagnóstico de condiciones asociadas con niveles anormales de beta amiloide. Por ejemplo, los compuestos de Formula I se pueden usar para generar anticuerpos que serían útiles en una variedad de ensayos de diagnóstico. Los métodos para generar anticuerpos monoclonales, policlonales, recombinantes y sintéticos o fragmentos de estos, son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, e.g., E. Mark and Padlin, "Humanization of Monoclonal Antibodies", Chapter 4, *The Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 113, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Springer-Verlag (June, 1994); Kohler and Milstein y

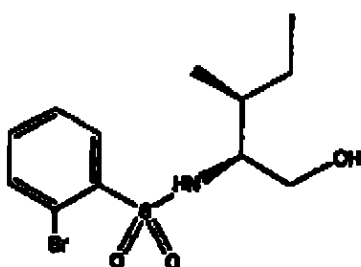
las muchas modificaciones conocidas de este; Solicitud Internacional de Patente No. PCT/GB85/00392; Publicación de Solicitud de Patente Británica No. GB2188638A; Amit et al., Science, 233:757-753 (1986); Queen et al., Nat'l. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989); Publicación Internacional de Patente No. WO 90/07861; y Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Huse et al., Science, 246: 1275-1281 (1988). Alternativamente, los compuestos de Formula I pueden ellos mismos usarse en dichos ensayos de diagnóstico. Sin importar el reactivo seleccionado (e.g., anticuerpo o compuesto de Formula I), los formatos de diagnóstico adecuados incluyendo, e.g., radioinmunoanálisis y radioinmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA), son bien conocidos por los expertos en la técnica y no son una limitación de esta realización de la invención.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la producción y actividad de compuestos representativos de la invención, y para ilustrar su desempeño en un ensayo de detección. El experto en la técnica apreciará que aunque reactivos y condiciones específicas están indicadas en los siguientes ejemplos, estos reactivos y condiciones no son una limitación de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

2-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida



A una solución de (S) isoleucinol (23 mg, 0.2 mmol) en THF (3 mL) se le agregó trietilamina (46 μ l, 0.24 mmol) y cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (51 mg, 0.2 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 horas, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1.5 mL) y se

purificó mediante RP-HPLC semi-preparativa usando las siguientes condiciones:

- Columna: Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5μ
- Solvente A: Agua (0.02% amortiguador de TFA)
- Solvente B: Acetonitrilo (0.02% amortiguador de TFA)
- Gradiente de solvente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min; 10% B; 14 min: 90% B.
- Velocidad de flujo: 22.5 mL/min

El pico de producto se recolectó con base en la absorción UV y se concentró para dar el Ejemplo 1 (37.7 mg).

Los siguientes compuestos (Tabla 1; Ejemplos 1-13) se prepararon usando cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo, cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo, cloruro de 3-clorobenzenosulfonilo, 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol, cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzenosulfonilo, cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-6-metilbenzenosulfonilo, cloruro de 3,5-diclorobenzenosulfonilo, cloruro de 2,4-difluoro benzenosulfonilo, cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo, cloruro de 2-fluorobenzenosulfonilo, cloruro de 1-naftalensulfonilo, y cloruro 2-naftalensulfonilo, y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 1. Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.

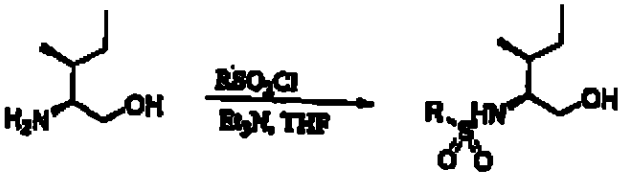


Tabla 1 – Datos LCMS¹

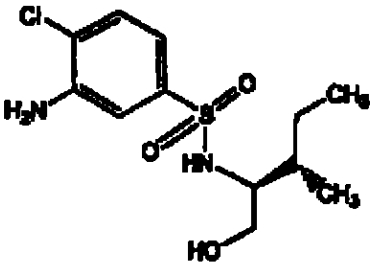
RSO_2Cl	Ejemplo	Ión molecular y tiempo de Retención
cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo	1	(338.0 M+H); 2.850 min
cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo	2	(338.0 M+H); 3.014 min
cloruro de 3-clorobenzenosulfonilo	3	(292.1 M+H); 2.949 min

4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol	4	(334.1 M+H); 3.073 min
cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo	5	(311.1 M+H); 2.910 min
cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo	6	(322.1 M+H); 3.018 min
cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo	7	(306.1 M+H); 3.017 min
cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo	8	(326.0 M+H); 3.320 min
cloruro de 2,4-difluoro bencenosulfonilo	9	(294.1 M+H); 2.740 min
cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo	10	(277.1 M+H); 2.691 min
cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo	11	(276.1 M+H); 2.608 min
cloruro de 1-naftalensulfonilo	12	(308.1 M+H); 3.087 min
cloruro 2-naftalensulfonilo	13	(308.1 M+H); 3.103 min

¹ Condiciones de LMC: Columna Hewlett Packard 100 MSD; YMC ODS-AM 2.0 mm x 50 mm 5 μ a 23°C; inyección de 3 μ L; Solvente A: 0.02% TFA/agua; Solvente B: 0.02% TFA/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95%A; 4.7 min: 10%A; 4.9 min: 95%A. Velocidad de Flujo 1.5 mL/min; Detección: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 150-700; Fragmentador 70 mV.

Ejemplo 14

3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida



46
83

A. Preparación de 3-nitro-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida

A una solución de S-isoleucinol (3.0 g, 25.6 mmol), trietilamina (2.85 g, 28.2 mmol) y cloruro de metileno (30 mL) a 0°C, se le agregó una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (6.55 g, 25.6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). Después de 15 minutos el baño de hielo fue removido y la reacción se dejó que alcanzara 25°C. Después de 16 horas, la reacción fue neutralizada vertiéndola en una solución saturada de bicarbonato de sodio (125 mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con solución de HCl 1N (100 mL), agua destilada y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un sólido crudo que fue recrystalizado de etil acetato-hexano (5.52 g, 64%). MS (+ESI) 354 ([M+NH₄]⁺). Anál. Calc. Para C₁₂H₁₇ClN₂O₅S: C, 42.80; H, 5.09; N, 8.32; Encontrado: C, 42.82; H, 5.05; N, 8.23.

B. Preparación de 3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida

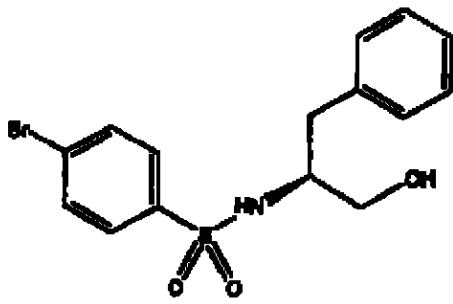
Una botella de hidrogenación estándar se cargó con 3-nitro-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida (0.50 g, 1.48 mmol), paladio sobre carbono al 10% (0.05 g), metanol (25 mL) y gas hidrógeno. Se agitó en un aparato de hidrogenación Parr por 50 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente fue evaporado para producir un aceite crudo que fue sometido a cromatografía flash (eluyente: etil acetato-hexano, 3-2) para producir el producto como un sólido, pf 89-92°C (0.12 g, 26%). MS (+APCI) 307.03 ([M+H]⁺). Anál. Calc. Para C₁₂H₁₉ClN₂O₃S: C, 42.98; H, 6.24; N, 9.13; Encontrado: C, 47.44; H, 6.32; N, 8.88.

86

84

Ejemplo 15

N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromobenzenosulfonamida



A una solución de (S)-(-) 2-amino-3-fenil-1-propanol (37 mg, 0.25 mmol) en THF (3 ml) se le agregó trietilamina (58 uL, 0.3 mmol) y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (63 mg, 0.25 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 horas, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1.5 mL) y se purificó mediante RP-HPLC semi-preparativa usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1 para dar el Ejemplo 15 (9.8 mg). Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.

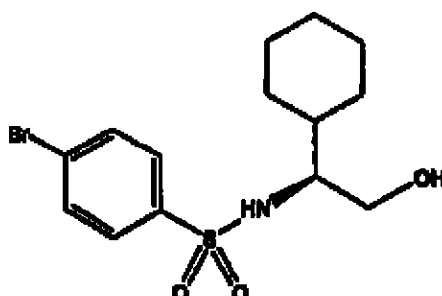


R ₁ R ₂ NH	
(S)-(-) 2-amino-3-fenil-1-propanol	Ejemplo 15; (372.0 M+H; 3.110 min)

87

Ejemplo 16

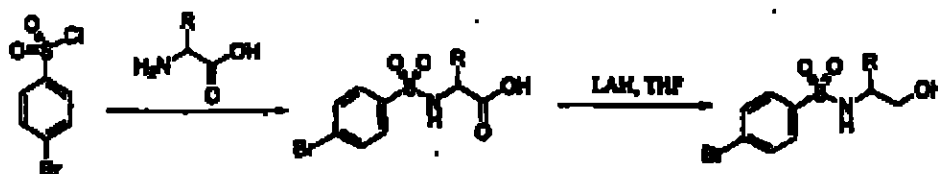
4-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)etil]bencenosulfonamida



A una solución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1002 mg, 0.4 mmol) en THF (1 mL) se le agregó L-ciclohexilglicina (77.4 mg, 0.4 mmol) en hidróxido de sodio 1N (1 mL). La reacción fue agitada a 25°C por 16 horas, luego se concentró.

El residuo se disolvió en THF (1 mL) y se agregó hidruro de litio aluminio (solución 1M en THF, 0.8 mmol, 0.8 mL), y la reacción se agitó por 2 horas. Se agregaron agua (240 µL), hidróxido de sodio al 15% (240 µL) y agua (960 µL) con agitación entre cada adición. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado y purificado como se describe en el Ejemplo 1, para dar el Ejemplo 16 (1.9 mg).

Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.



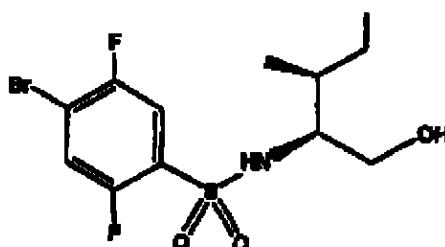
Los siguientes compuestos (Ejemplos 16-19, Tabla 3) fueron preparados usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo con L-ciclohexilglicina, D-4-hidroxifenilglicina, D-metionina y L-triptofan, y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 16.

Tabla 3 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y tiempo de retención)

Aminoácido	Ejemplo	Ión Molecular	Tiempo de Retención (min)
L-ciclohexilglicina,	16	(364.0 M+H)	3.216
D-4-hidroxifenilglicina	17	(374.0 M+H)	2.371
D-metionina	18	(355.0 M+H)	2.692
L-triptofan	19	(411.0 M+H)	3.004

Ejemplo 20

**4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)]
bencenosulfonamida**



A una solución de (S)-isoleucinol (23 mg, 0.2 mmol) en THF (3 mL) se le agregó trietilamina (46 μ l, 0.24 mmol) y cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonamida (58 mg, 0.2 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 horas. El solvente fue removido y el residuo fue purificado como se describe en el Ejemplo 1 para dar el Ejemplo 20 (4.7 mg).

Los siguientes compuestos (Tabla 4) fueron preparados usando (S)-(+)-isoleucinol, (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol, y (S)-terc-leucinol con cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dibromobencenosulfonilo, cloruro de 3,4-dibromobencenosulfonilo, cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo, y cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 20.

Este procedimiento está indicado en el Siguiete Esquema.

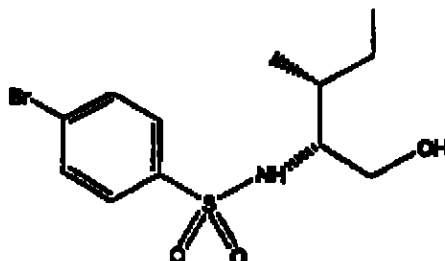


Tabla 4 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y Tiempo de Retención)

RSO ₂ Cl	Aminoalcohol		
	(S)-(+)- isoleucinol	(S)-(+)-2-amino- 3-metil-1- butanol	(S)-terc-leucinol
cloruro de 4-bromo-2,5- difluorobencenosulfonilo	Ej. 20 (374.0 M+H); 3.663 min	Ej. 26 (358.0 M+H); 3.006 min	
cloruro de 2,5- dibromobencenosulfonilo	Ej. 21 (417.9 M+H); 3.340 min		
cloruro de 3,4- dibromobencenosulfonilo	Ej. 22 (415.9 M+H); 3.387 min		Ej. 29 (415.9 M+H); 3.357 min
cloruro de 2,3- diclorobencenosulfonilo	Ej. 23 (328.0 M+H); 3.152 min		
cloruro de 3,4- diclorobencenosulfonilo	Ej. 24 (328.0 M+H); 3.314 min	Ej. 27 (312.0 M+H); 3.105 min	Ej. 30 (326.0 M+H); 3.041 min
cloruro de 2,4,5- triclorobencenosulfonilo	Ej. 25 (362.0 M+H); 3.533 min		Ej. 31 (362.0 M+H); 3.505 min
cloruro de 2,4,6- trifluorobencenosulfonilo		Ej. 28 (348.0 M+H); 3.21 min	Ej. 32 (362.0 M+H); 3.404 min

Ejemplo 33

4-bromo-N-[(1R,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida



A una solución de D-isoleucina (32.8 mg, 0.25 mmol) en THF (2 mL) se le agregó hidruro de litio aluminio (solución 1M en THF) (0.8 mL, 0.8 mmol) y la solución se calentó a 60°C por 4 horas. Luego la solución se agitó a 25°C por 8 a 16 horas. La reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de agua (15 µL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (45 µL) y agua (105 µL) con agitación vigorosa entre cada adición. Luego la mezcla se agitó y concentró.

Al residuo en THF (3 mL) se le agregó trietilamina (69 µL, 0.50 mmol) y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (63.9 mg, 0.25 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 horas, luego se concentró y el residuo fue purificado como se describe en el Ejemplo 1, para dar 50.8 mg.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 33-39, Tabla 5) se prepararon usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, con D-isoleucina, L-α-metil-valina, β-metil-DL-fenilalanina e L-alo-isoleucina, y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 33. Este procedimiento está indicado en el Siguiente Esquema.

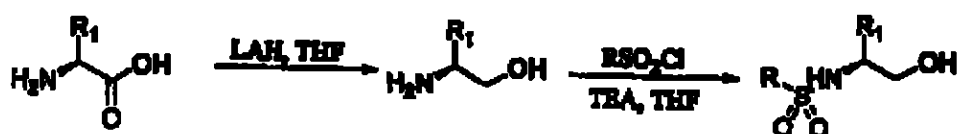
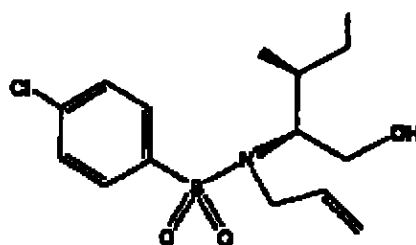


Tabla 5 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y tiempo de retención)

Amino Ácido	RSO ₂ Cl	
	Cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo	Cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo
D-isoleucina	Ej. 33 (336.0 M+H); 2.858 min	
L- α -metil-valina	Ej. 34 (338.0 M+H); 2.872 min	Ej. 37 (292.0 M+H); 2.806 min
β -metil-DL-fenilalanina	Ej. 35 (386.0 M+H); 3.089 min	Ej. 38 (342.0 M+H); 3.035 min
L-alo-isoleucina	Ej. 36 (336.0 M+H); 2.828 min	Ej. 39 (292.0 M+H); 2.763 min

Ejemplo 40

N-aliil-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]benzenosulfonamida



A una solución de clorhidrato de metil éster de L-isoleucina (1.82 g, 10 mmol) y cloruro de 4-benzenosulfonilo (2.11 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ se le agregó trietilamina (4.18 mL, 30 mmol). La mezcla se agitó a 35°C por 16 horas, luego se filtró y concentró. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel, usando acetato de etilo al 10% en hexano, para producir metil éster de N-4-clorobenzenosulfonil L-isoleucina, 3.53 g.

A una solución de metil éster de N-4-clorobenzenosulfonil L-isoleucina (80 mg, 0.25 mmol) en una mezcla de DCM (1.5 mL) y THF (1.5 mL) se le agregó aliil alcohol (17 μ L, 0.25 mmol), trifenilfosfina (66 mg, 0.25 mmol) y dietilazodicarboxilato (39 μ L, 0.25 mmol). La reacción se agitó a 25°C por 24 horas.

Se agregó borohidruro de litio (11 mg, 0.5 mmol) a esta solución de reacción, y la reacción se agitó a 45°C por 24 horas, luego se enfrió rápidamente mediante la adición de agua (3 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3.5 mL). La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado como se describe en el Ejemplo 1, para dar 11.6 mg.

Los siguientes compuestos (Ejemplo 40-48, Tabla 6) fueron preparados usando alil alcohol, 4-bifenilmetanol, t-butil N-(2-hidroxietil)-carbamato, p-clorobencil alcohol, ciclobutanometanol, 3,4-dimetocibencil alcohol, furfuri alcohol, 2-(metilito)etanol, y 3-fenil-2-propin-1-ol y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 40. Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.

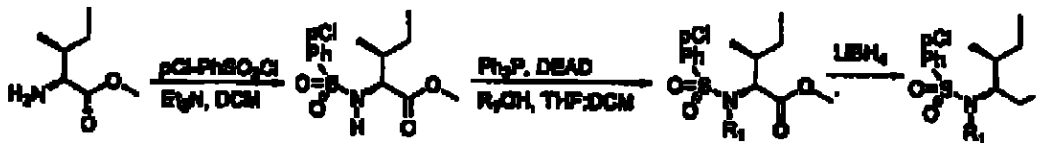
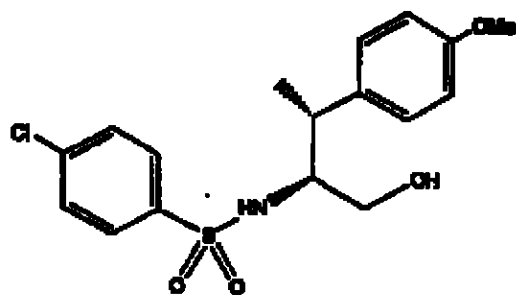


Tabla 6 (Datos de LCMS¹)

R ₁ OH	Ejemplo	Ión Molecular	Tiempo de Retención
alil alcohol	40	332.24 M+H	3.57 min
4-bifenilmetanol	41	458.0 M+H	4.225 min
t-butil N-(2-hidroxietil)-carbamato	42	435.33 M+H	3.68 min
p-clorobencil alcohol	43	416.14 M+H	3.97 min
Ciclobutanometanol	44	360.31 M+H	3.97 min
3,4-dimetocibencil alcohol	45	442.1 M+H	3.33 min
furfuri alcohol	46	372.1 M+H	3.403 min
2-(metilito)etanol	47	366.27 M+H	3.69 min
3-fenil-2-propin-1-ol	48	406.33 M+H	4.05 min

Ejemplo 49

4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida



Parte 1:

Una solución de ácido 2-pentenóico (4.05 mL, 40 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C. Se agregaron trietilamina (5.85 mL, 42 mmol) y cloruro de trimetil acetilo (cloruro de pivaloilo) (5.17 mL, 42 mmol) mediante una jeringa en ese orden. El baño de hielo seco fue reemplazado con un baño de hielo, y la reacción se agitó a 0°C por 1 hora, luego la reacción se enfrió a -78°C. En un frasco separado se disolvió 4-(R)-4-bencil-2-oxazolidinona (7.0 g, 40 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió a -78°C, luego se agregó n-butil litio (1.6 M, 25 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó por 20 minutos, luego la mezcla de reacción anterior se agregó removiendo el tabique y vertiéndola rápidamente de un frasco al otro (Nota* los intentos de transferir la reacción mediante una cánula fallaron debido al cloruro de trimetilamonio suspendido en la mezcla).

La mezcla resultante se agitó a -78°C por 30 minutos y luego se dejó tibia a 25°C por 1 a 2 horas antes de neutralizarla con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL). Los volátiles fueron removidos en el evaporador rotatorio y la suspensión acuosa fue diluida con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El producto puede cristalizarse de solución y ser de alta pureza. Si se requiere purificación, el producto crudo puede ser purificado mediante cromatografía flash usando acetato de etilo 20-30% en hexano.

Parte 2:

A un complejo de bromuro de cobre (I) dimetil sulfuro (246 mg, 1.2 mmol) en THF/DMS (2:1), enfriado a -40°C , se le agregó magnesio bromuro de 4-metoxifenilo (4.5 mL solución 0.5 M en THF, 2.4 mmol). La solución se dejó agitar por 10 minutos mientras se tibiaba a -15°C . La mezcla fue reenfriada a -40°C y se agregó el producto de la Parte 1 (245 mg, 1 mmol) en THF (6 mL). La solución se agitó a 25°C por 8 a 16 horas. La solución fue enfriada a -78°C y se adicionó N-bromosuccinimida (356 mg, 2 mmol) en THF (2 mL). La solución se dejó tibar a 0°C y se agitó a 0°C por 3 horas. La reacción fue neutralizada con una solución 1:1 de carbonato de amonio saturado y bisulfato de potasio 0.5 N (5 mL). La fase orgánica fue decantada y concentrada.

Parte 3:

Al producto de la Parte 2 disuelto en acetonitrilo (5 mL) se le agregó azida de tetrametilguanidina (0.6 mL, 4 mmol). La solución se agitó por 72 horas a 120 horas. La solución fue concentrada a sequedad, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se agregó HCl 1N (3 mL). Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue filtrada a través de un tapón de silica gel, fue lavada con CH_2Cl_2 (5 mL) y concentrada.

Parte 4:

Al producto de la parte 3 (131 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se le agregó hidruro de litio aluminio (solución 1M en THF) (2 mL, 2 mmol) y la solución se agitó a 25°C por 4 horas. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua (114 μL), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (114 μL), y agua (226 μL) con agitación vigorosa entre cada adición. Luego la mezcla fue filtrada y concentrada.

Parte 5:

A la solución de la parte 4 (0.5 mmol) en THF (2 mL) se le agregó trietilamina (83 μ L, 0.6 mmol) y cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo (130.8 mg, 0.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 horas, luego se concentró. El solvente fue removido y el residuo fue purificado como se describe en el Ejemplo 1, para dar 50.8 mg.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 49-70, Tabla 7) fueron preparados usando cloruro de 4-benzenosulfonilo con ácido crotonico, ácido 2-pentenico, ácido 2-hexenico, ácido 2-octenico, ácido cinámico, ácido furilacrílico, y ácido 4-metil-2-pentenico, y metilo, etilo, isobutilo, 4-metoxifenilo, hexilo y bromuro de fenil magnesio, y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 49. Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.

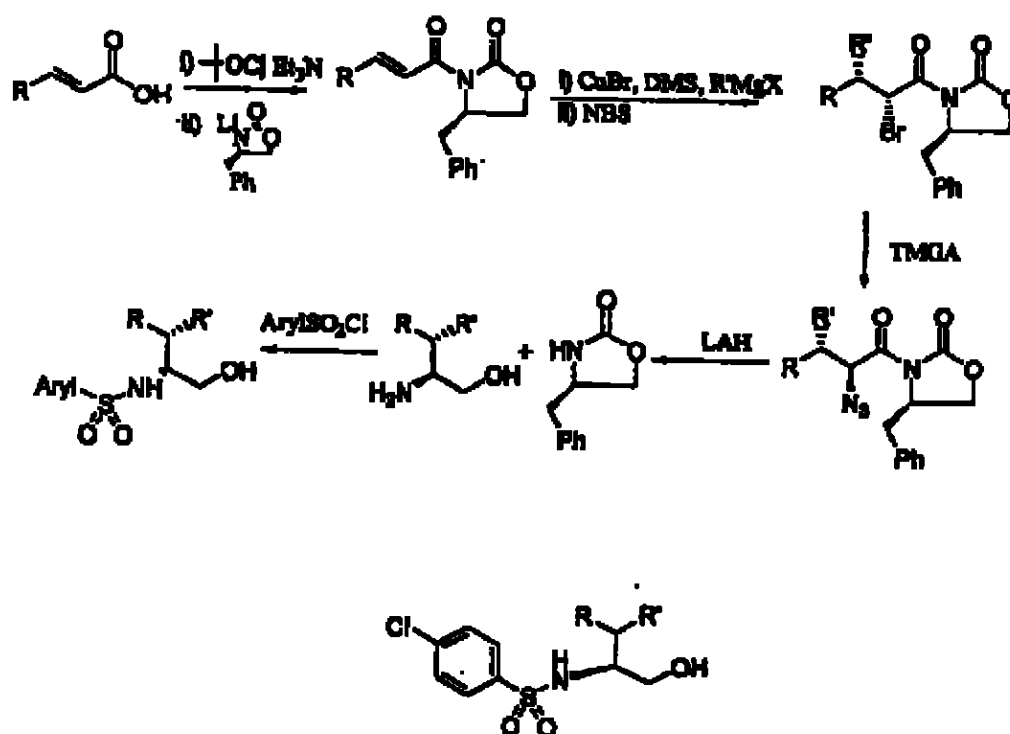


Tabla 7 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y tiempo de retención)

R	R'MgX					
	Metilo	Etilo	isobutilo	4-metoxi-fenilo	n-hexilo	Fenilo
Metilo				Ej. 49 (370.0 M+H); 3.168 min	Ej. 50 (348.1 M+H); 4.017 min	Ej. 51 (340.0 M+H); 3.244 min
Etilo		Ej. 52 (306.0 M+H); 3.189 min	Ej. 53 (334.0 M+H); 3.648 min			
n-propilo	Ej. 54 (306.0 M+H); 3.215 min	Ej. 55 (320.0 M+H); 3.372 min	Ej. 56 (348.1 M+H); 3.891 min	Ej. 57 (398.1 M+H); 3.635 min	Ej. 58 (376.1 M+H); 4.415 min	Ej. 59 (388.1 M+H); 3.706 min
n-pentilo	Ej. 60 (334.1 M+H); 3.746 min	Ej. 61 (348.1 M+H); 3.949 min				
Fenilo	Ej. 63 (340.0 M+H); 3.259 min		Ej. 64 (382.1 M+H); 3.876 min			
2-furilo		Ej. 66 (344.0 M+H); 3.225 min	Ej. 67 (372.1 M+H); 3.649 min			
i-propilo	Ej. 69 (306.0 M+H); 3.199 min					

Los siguientes compuestos (Ejemplos 71-87, Tabla 8) se prepararon usando cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo con ácido crotónico, ácido 2-pentenónico, ácido 2-hexenónico, ácido 2-octenónico, ácido cinámico, ácido b-(3-piridil)-acrílico, ácido furilacrílico, y ácido 4-metil-2-pentenónico, y metilo, etilo, isobutilo, 4-metoxifenilo y bromuro de hexil magnesio, y siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 49.

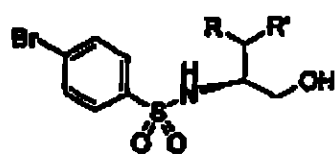
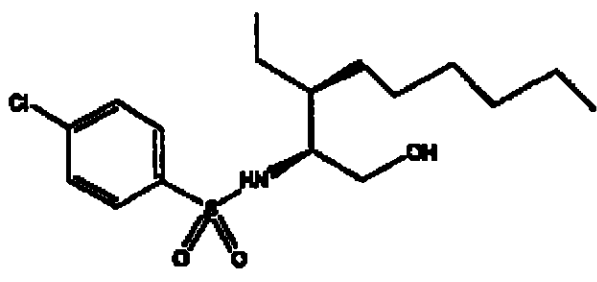


Tabla 8 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y tiempo de retención)

R	R'				
	Metilo	Etilo	isobutilo	4-metoxi-fenilo	n-hexilo
Metilo				Ej. 71 (414.0 M+H); 3.230 min	Ej. 72 (394.0 M+H); 4.071 min
Etilo			Ej. 73 (380.0 M+H); 3.710 min	Ej. 74 (430.0 M+H); 3.480 min	Ej. 75 (406.1 M+H); 4.256 min
n-propilo	Ej. 76 (352.0 M+H); 3.291 min	Ej. 77 (364.0 M+H); 3.422 min	Ej. 78 (394.0 M+H); 3.949 min		Ej. 79 (422.1 M+H); 4.466 min
n-pentilo	Ej. 80 (380.0 M+H); 3.797 min	Ej. 81 (392.1 M+H); 4.009 min			
Fenilo	Ej. 82 (386.0 M+H); 3.328 min	Ej. 83 (398.0 M+H); 3.546 min			
2-furilo	Ej. 84 (376.0 M+H); 3.057 min	Ej. 85 (388.0 M+H); 3.305 min	Ej. 86 (418.0 M+H); 3.712 min		
i-propilo			Ej. 87 (394.0 M+H); 3.948 min		

Ejemplo 88

4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil]bencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 49 (Parte 1 y 2), al ácido 2-pentenóico fue acoplado con 4(R)-4-bencil-2-oxazolidinona para dar (R)-3-(2'-pentenil)-4-bencil-2-oxazolidinona. La adición de bromuro de hexil magnesio fue seguida por el atrapamiento de N-bromosuccinimida. Después del trabajo, la cromatografía flash sobre sílica gel usando éter al 5% en hexano, produjo aproximadamente una mezcla 2:1 de (1R,2R):(1R,2S)-3-(2'-bromo-3'-etilnonil)-4-bencil-2-oxazolidinona. Cada isómero fue convertido al amino alcohol sulfonilado correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, (Pasos 3-5).

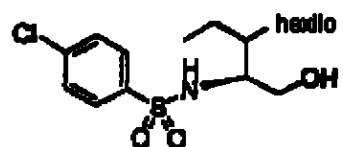
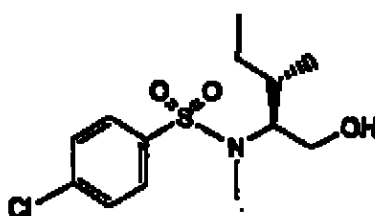


Tabla 9 (Datos LCMS¹: Ión Molecular y tiempo de retención)

Isómero	Ejemplo	Ión Molecular	Tiempo de Retención (min)
1S-2S	88	363 M+H	4.24 min
1S-2R	89	363 M+H	4.24 min

Ejemplo 90

4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]
bencenosulfonamida

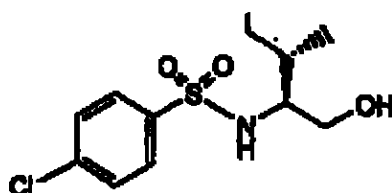


A una solución de 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida (0.10 g, 0.343 mmol) disuelto en DMF (2.0

mL) se le agregó carbonato de potasio (47 mg, 0.343 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó yodometano (20 µL, 0.686 mmol). Después de 2 horas, el baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 24 horas. Los insolubles fueron luego filtrados y la solución de DMF fue diluida con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta un aceite claro que fue lavado con Et₂O y luego fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 95-5 CHCl₃/iPrOH) para producir el producto deseado como un aceite claro (71 mg, 68%). Espectro de Masas (+APCI): 306 ([M+H]⁺). Anál. Calc. Para C₁₃H₂₀ClNO₃S: C, 51.06; H, 6.59; N, 4.58. Encontrado: C, 51.15; H, 6.73; N, 4.36.

Ejemplo 91

4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida



A una solución de (S)-isoleucinol (17.6 mg, 0.15 mmol) en CH₃CN (600 µL) se le agregó Et₃N (300 µL, 1M en CH₃CN) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (21.07 mg, 0.1 mmol) como una solución en CH₃CN (400 µL). El vial fue tapado y se agitó por 8 a 12 horas a 40°C. El solvente fue removido, y el aceite fue disuelto en EtOAc (1 mL). La solución resultante fue lavada con HCl 1M (2 x 1 mL). El solvente fue removido al vacío, y el residuo fue disuelto en 1.6 mL de DMSO (0.03 M).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 91-119, Tabla 10) fueron preparados usando cloruro de 4-cloro, 4-bromo, 3-cloro y 3-fluorobencenosulfonilo, con (S)-isoleucinol, L-leucinol, DL-2-amino-1-hexanol, (1S,2R)-(+)-fenil-propanolamina, (s)-(+)-2-fenilglicinol, (R)-(-)-leucinol, 1-amino-1-ciclopentanometanol, DL-2-amino-1-pentanol, (S)-2-amino-3-ciclohexil-1-propanol, H-tirosinol(blz), (R)-(+)-metioninol, (S)-(+)-2-

amino-1-butanol, (1S,2S)-(+)-tiomicamina, L-alaninol, L-fenilalaninol, L-valinol y (R)-(+)-2-amino-2-metil-1-butanol, siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 91. Este procedimiento esta indicado en el siguiente Esquema.

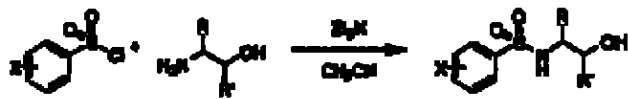


Tabla 10 (Datos de LCMS²: Ión Molecular y tiempo de retención)

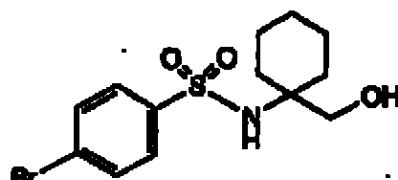
Aminoalcohol	X-f			
	4-cloro-f	4-bromo-f	3-cloro-f	3-fluoro-f
(S)-isoleucinol	Ej. 91 290.54 (M-H); 0.96 min	Ej. 98 334.48 (M-H); 1.00 min		
L-leucinol	Ej. 92 290.53 (M-H); 0.96 min			Ej. 109 274.57 (M-H); 0.87 min
DL-2-amino-1-hexanol		Ej. 99 334.49 (M-H); 1.02 min		Ej. 110 274.55 (M-H); 0.86 min
(1S,2R)-(+)-fenilpropanolamina	Ej. 93 324.54 (M-H); 1.05 min	Ej. 100 368.44 (M-H); 1.09 min		Ej. 111 308.55 (M-H); 0.96 min
(S)-(+)-2-fenilglicinol		Ej. 101 354.44 (M-H); 0.96 min		Ej. 112 294.53 (M-H); 0.81 min
(R)-(-)leucinol		Ej. 102 334.48 (M-H); 1.00 min		Ej. 113 274.48 (M-H); 0.89 min
1-amino-1-ciclopentanometanol	Ej. 94 332.47 (M-H); 0.95 min	Ej. 103 288.52 (M-H); 0.91 min		Ej. 114 272.55 (M-H); 0.78 min
DL-2-amino-1-pentanol		Ej. 104 320.47 (M-H); 0.93 min	Ej. 105 276.49 (M-H); 0.89 min	
(S)-2-amino-3-ciclohexil-1-propanol	Ej. 95 330.57 (M-H); 1.16 min		Ej. 106 330.57 (M-H); 1.16 min	Ej. 115 314.59 (M-H); 1.07 min
H-tirosinol(blz)	Ej. 96 430.54 (M-H); 1.22 min			
(R)-(+)-metioninol			Ej. 107 308.50 (M-H); 0.85 min	
(S)-(+)-2-amino-1-butanol			Ej. 108 262.49 (M-H); 0.80 min	

(1S,2S)-(+)-tiomicamina				Ej. 116 370.51 (M-H); 0.85 min
L-alaninol				Ej. 117 232.47 (M-H); 0.52 min
L-fenilalaninol				Ej. 118 308.56 (M-H); 0.89 min
L-valinol				Ej. 119 280.51 (M-H); 0.74 min
(R)-(+)-2-amino-2-metil-1-butanol	Ej. 97 275.91 (M-H); 0.49 min			

²Condiciones de LCMS: ZMD (Watters) o Platform (Micromass) o LCZ (Micromass); columna: Zorbax SB-C8; solvente: AcCN+H₂O que contiene 0.1% TFA o 0.1% FA; gradiente: 2.5 min 15% AcCN-95% AcCN; velocidad de flujo: 3 mL/min; detección: detección de ELSD (SEDEX 55); detección UV253 (Schimadzu).

Ejemplo 120

4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida



Parte 1:

A una solución de ácido 1-amino-1-ciclohexano-carboxílico (5g, 35 mmol) y THF (100 mL) se le agregó borano dimetil sulfuro (50 mL, 3M en THF) a 0°C. Se dejó expirar el baño frío y la reacción se agitó a 25°C por 24 horas. Se adicionó NaOH (3 M, 100 mL) y la mezcla se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con Et₂O (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 mL) y secados sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar 4.35 g (95%) del amino alcohol deseado.

Parte 2:

El amino alcohol fue sulfonilado como en el Ejemplo 91.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 120-125, Tabla 11) fueron preparados usando los siguientes amino ácidos: ácido 1-amino-1-ciclohexano, ácido 2-amino-2-norbornano carboxílico, ácido d,1-1-aminoindano-1-carboxílico, y d-1-2-ciclobutil-2-fenilglicina con cloruro de 4-bromo y 4-clorobencenosulfonilo siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 120. Este procedimiento está indicado en el siguiente Esquema.

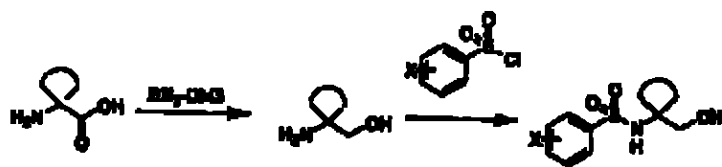
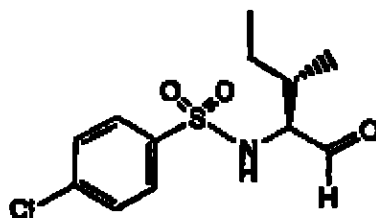


Tabla 11 (Datos de LCMS²: Ión Molecular y tiempo de retención)

Amino Ácido	X-F	
	4-bromo-F	4-cloro-F
ácido 1-amino-1-ciclohexano	Ejemplo 120 348.07 (M-H) 1.02 min	Ejemplo 123 302.18 (M-H) 1.00 min
ácido 2-amino-2-norbornano carboxílico	Ejemplo 121 360.05 (M-H) 1.07 min	
ácido d,1-1-aminoindano-1-carboxílico	Ejemplo 122 381.96 (M-H) 1.06 min	Ejemplo 124 336.17 (M-H) 1.04 min
d-1-2-ciclobutil-2-fenilglicina		Ejemplo 125 364.21 (M-H) 1.22 min

Ejemplo 165A

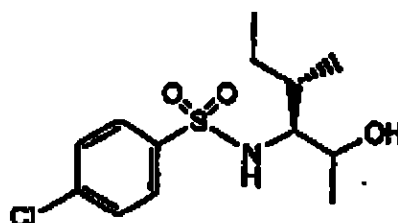
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-formil-2-metilbutil]bencenosulfonamida



A una solución de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1.93 g, 9.1 mmol) en CH₃CN (25 mL) y (S)-isoleucinol (1.07 g, 9.1 mmol) se le agregó Et₃N (1.91 mL, 13.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 30 minutos. El solvente fue removido y el aceite fue disuelto en CH₂Cl₂ (20 mL). La solución fue lavada con agua (2 x 20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido para dar isoleucinol N-4-cloro bencenosulfonilo, que se cargó sin purificación adicional.

Ejemplo 165

4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroxietil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida



A una solución del aldehído del Ejemplo 165A (23.1 mg, 80 mmol) en THF (400 µL) se le agregó bromuro de metil magnesio (400 µL, 1.0 M en THF, 5 eq.). El vial fue tapado y se agitó a 50°C por 12 horas. La reacción fue neutralizada con NH₄Cl acuoso saturado (1.5 mL) y EtOAc (1 mL). La capa orgánica fue transferida a un vial tarado y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (1 mL). Los orgánicos combinados fueron concentrados (Savant, calor medio) y la mezcla resultante de diastereómeros se disolvió en DMSO de forma que la concentración final fue de 30 mM.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 126-210, Tabla 12) fueron preparados usando N-4fluoro, 4-bromo, 4-cloro, 3-cloro y 2-fluorofenilsulfonilo isoleucinal con bromuro de metilmagnesio, bromuro de ciclopentilmagnesio, bromuro de hexilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, bromuro de o-tolilmagnesio, bromuro de terc-butilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio, bromuro de alilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, bromuro de 4-clorofenilmagnesio, bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio, bromuro de isopropenilmagnesio, bromuro de 4-anisilmagnesio, bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio, bromuro de 2-[2-(1,3-dioxanil)]etilmagnesio, bromuro de 3-butenilmagnesio, bromuro de 1-propinilmagnesio, bromuro de 4-tioanisilmagnesio, bromuro de 4-N,N-dimetilanilinmagnesio, y bromuro de 1-naftilmagnesio, siguiendo los procedimientos indicados en los Ejemplos 165A y 165. Este procedimiento está indicado en el siguiente esquema.

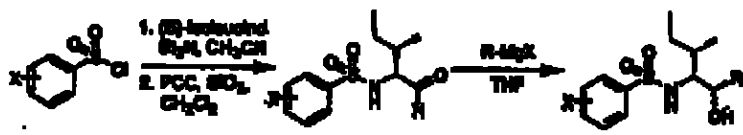


Tabla 12 (Datos de LCMS²: Ión Molecular y tiempo(s) de retención)

RMgX	X-F				
	4-fluoro-f	4-bromo-f	4-cloro-f	3-cloro-f	2-fluoro-f
bromuro de metilmagnesio	Ej. 126 288.18 (M-H) 1.01 min	Ej. 145 350.05 (M-H) 1.12 min	Ej. 165 304.10 (M-H) 1.04 min 1.10 min	Ej. 185 304.15 (M-H) 1.05 min 1.12 min	
bromuro de ciclopentilmagnesio	Ej. 127 242.21 (M-H) 1.30 min	Ej. 146 404.05 (M-H) 1.40 min	Ej. 166 358.18 (M-H) 1.37 min	Ej. 186 358.18 (M-H) 1.39 min	Ej. 202 342.22 (M-H) 1.29 min
bromuro de hexilmagnesio	Ej. 128 358.24		Ej. 167 374.21	Ej. 187 374.22	Ej. 203 358.24

ADS

	(M-H) 1.40 min 1.44 min		(M-H) 1.48 min 1.52 min	(M-H) 1.48 min 1.53 min	(M-H) 1.41 min 1.46 min
bromuro de pentilmagnesio	Ej. 129 344.23 (M-H) 1.32 min 1.36 min	Ej. 147 408.10 (M-H) 1.40 min 1.46 min	Ej. 168 360.19 (M-H) 1.40 min 1.45 min	Ej. 188 360.20 (M-H) 1.40 min 1.46 min	Ej. 204 344.22 (M-H) 1.32 min 1.36 min
bromuro de butilmagnesio	Ej. 130 330.21 (M-H) 1.24 min 1.28 min	Ej. 148 392.07 (M-H) 1.34 min 1.39 min	Ej. 169 346.18 (M-H) 1.33 min 1.37 min	Ej. 189 346.17 (M-H) 1.33 min 1.38 min	Ej. 205 330.23 (M-H) 1.25 min 1.30 min
bromuro de isopropilmagnesio			Ej. 170 332.17 (M-H) 1.25 min 1.30 min	Ej. 190 332.18 (M-H) 1.26 min 1.31 min	
bromuro de o- tolilmagnesio	Ej. 131 364.19 (M-H) 1.28 min		Ej. 171 380.17 (M-H) 1.36 min		
bromuro de ter- butilmagnesio	Ej. 132 330.21 (M-H) 1.31 min	Ej. 149 392.08 (M-H) 1.42 min	Ej. 172 346.17 (M-H) 1.40 min	Ej. 191 346.18 (M-H) 1.40 min	
bromuro de isobutilmagnesio		Ej. 150 392.08 (M-H) 1.33 min 1.37 min	Ej. 173 346.17 (M-H) 1.31 min 1.36 min	Ej. 192 346.18 (M-H) 1.32 min 1.37 min	
bromuro de vinilmagnesio	Ej. 133 300.18 (M-H) 1.04 min 1.08 min	Ej. 151 362.07 (M-H) 1.16 min 1.20 min	Ej. 174 316.14 (M-H) 1.13 min 1.17 min	Ej. 193 316.16 (M-H) 1.13 min 1.18 min	Ej. 206 300.18 (M-H) 1.03 min 1.08 min
bromuro de alilmagnesio	Ej. 134 314.19 (M-H)	Ej. 152 376.04 (M-H)	Ej. 175 330.14 (M-H)	Ej. 194 330.17 (M-H)	

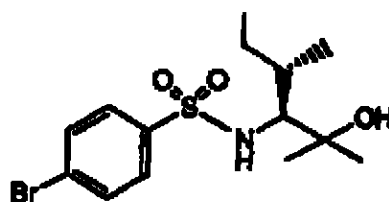
	1.12 min 1.16 min	1.22 min 1.26 min	1.21 min 1.25 min	1.20 min 1.25 min	
Bromuro de etilmagnesio	Ej. 135 302.19 (M-H) 1.06 min 1.11 min	Ej. 153 364.09 (M-H) 1.18 min 1.23 min	Ej. 176 318.16 (M-H) 1.16 min 1.21 min	Ej. 195 318.16 (M-H) 1.16 min 1.21 min	
bromuro de 4-fluorofenilmagnesio		Ej. 154 429.99 (M-H) 1.28 min 1.33 min			Ej. 207 368.17 (M-H) 1.18 min 1.23 min
bromuro de 4-clorofenilmagnesio	Ej. 136 384.14 (M-H) 1.26 min 1.30 min	Ej. 155 446.01 (M-H) 1.35 min 1.40 min	Ej. 177 402.03 (M-H) 1.33 min 1.35 min	Ej. 196 402.06 (M-H) 1.33 min 1.38 min	Ej. 208 384.14 (M-H) 1.25 min 1.30 min
bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio	Ej. 137 238.18 (M-H) 1.16 min 1.21 min	Ej. 156 390.04 (M-H) 1.25 min 1.31 min		Ej. 197 344.19 (M-H) 1.24 min 1.30 min	
bromuro de isoporpenilmagnesio	Ej. 138 314.19 (M-H) 1.14 min 1.17 min	Ej. 157 376.06 (M-H) 1.24 min 1.28 min			
bromuro de 4-anisilmagnesio	Ej. 139 380.20 (M-H) 1.15 min 1.21 min	Ej. 158 442.01 (M-H) 1.24 min 1.30 min	Ej. 178 396.16 (M-H) 1.23 min 1.29 min	Ej. 198 396.19 (M-H) 1.22 min 1.28 min	Ej. 209 380.20 (M-H) 1.14 min 1.19 min
bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio		Ej. 159 390.03 (M-H) 1.26 min 1.35 min			
bromuro de 2-[2-(1,3-dioxanil)]etilmagnesio	Ej. 140 338.22	Ej. 160 450.07	Ej. 179 404.18	Ej. 199 404.19	Ej. 210 388.21

	(M-H) 0.99 min 1.04 min	(M-H) 1.09 min 1.15 min	(M-H) 1.08 min 1.13 min	(M-H) 1.13 min	(M-H) 0.98 min 1.03 min
bromuro de 3-butenilmagnesio	Ej. 141 328.21 (M-H) 1.19 min 1.23 min	Ej. 161 390.08 (M-H) 1.29 min 1.33 min	Ej. 180 344.16 (M-H) 1.27 min 1.31 min	Ej. 200 344.16 (M-H) 1.27 min 1.31 min	
bromuro de 1-propinilmagnesio		Ej. 162 374.01 (M-H) 1.19 min	Ej. 181 328.15 (M-H) 1.18 min		
bromuro de 4-tioanisolmagnesio	Ej. 142 386.17 (M-H) 1.25 min 1.29 min	Ej. 163 458.01 (M-H) 1.33 min 1.38 min	Ej. 182 422.14 (M-H) 1.32 min 1.37 min	Ej. 201 412.15 (M-H) 1.32 min 1.37 min	
bromuro de 4-N,N-dimetilanilinmagnesio	Ej. 143 383.24 (M-H) 0.77 min 0.81 min	Ej. 164 455.07 (M-H) 0.95 min	Ej. 183 409.22 (M-H) 0.92 min		
bromuro de 1-naftilmagnesio	Ej. 144 400.21 (M-H) 1.35 min		Ej. 184 416.18 (M-H) 1.41 min		

Ejemplo 211

4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-etilbutil]bencenosulfonamida

Parte 1:



A una solución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1.278 g, 5 mmol) en CH_3CN (20 mL) se le agregó clorhidrato de metil éster de (L)-isoleucina (908.5 mg, 5 mmol) como una solución en CH_3CN (10 mL) y Et_3N (1 mL, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C con agitación por 3 días. El solvente fue removido y el aceite fue disuelto en EtOAc (10 mL). La solución fue lavada con agua (5 mL), NH_4OH sat. (5 mL), salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO_4 . El solvente fue removido para dar 1.62 g (89%) del éster de sulfonamida deseado.

A una solución del éster de sulfonamida (45.5 mg, 0.125 mmol) en THF (500 mL) se le agregó bromuro de metil magnesio (333 μL , 3.0 M en THF, 8 eq.). El vial fue tapado y se agitó a 50°C por 12 horas. La reacción fue neutralizada con NH_4Cl saturado (1.5 mL) y EtOAc (1 mL). La capa orgánica fue transferida en un vial tarado y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (1 mL). El extracto orgánico combinado fue concentrado (Savant, calor medio) y el producto se disolvió en DMSO de forma que la concentración final fue 30 mM.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 211-271, Tabla 13) se prepararon usando (de la parte 2) metil éster de isoleucina N-4-bromo, 4-cloro, 4-fluoro, 3-cloro y 2-fluorobencenilsulfonilo con bromuro de metilmagnesio, bromuro de hexilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio, bromuro de alilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, bromuro de 4-clorofenilmagnesio, bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio, bromuro de isopropenilmagnesio, bromuro de 4-anisilmagnesio, bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio, bromuro de 3-butenilmagnesio, bromuro de 1-propinilmagnesio, bromuro de 4-N,N-dimetilanililmagnesio, y bromuro de 1-naftilmagnesio, siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 211. Este procedimiento está indicado en el siguiente esquema.

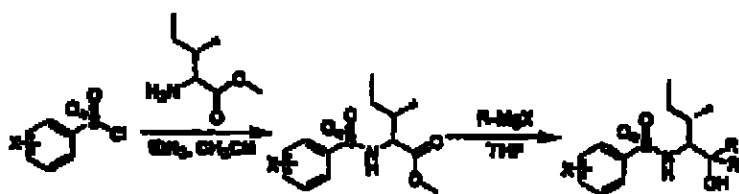


Tabla 13 (Datos de LCMS²: Ión Molecular y tiempo de retención)

RMgX	X-F				
	4-bromo-f	4-cloro-f	4-fluoro-f	3-cloro-f	2-fluoro-f
bromuro de metilmagnesio	Ej. 211 364.51 (M-H) 1.117 min	Ej. 223 318.61 (M-H) 1.15 min	Ej. 235 302.64 (M-H) 1.06 min		
bromuro de hexilmagnesio		Ej. 224 458.78 (M-H) 1.87 min	Ej. 236 442.78 (M-H) 1.80 min	Ej. 249 458.75 (M-H) 1.87 min	Ej. 261 442.78 (M-H) 1.81 min
bromuro de pentilmagnesio	Ej. 212 476.49 (M-H) 1.76 min		Ej. 237 414.82 (M-H) 1.70 min	Ej. 250 430.76 (M-H) 1.76 min	Ej. 262 414.74 (M-H) 1.70 min
bromuro de butilmagnesio	Ej. 213 448.59 (M-H) 1.65 min	Ej. 225 402.72 (M-H) 1.63 min	Ej. 238 386.73 (M-H) 1.58 min	Ej. 251 402.68 (M-H) 1.65 min	
bromuro de isopropilmagnesio			Ej. 239 358.70 (M-H) 1.47 min		
bromuro de isobutilmagnesio	Ej. 214 448.58 (M-H) 1.65 min	Ej. 226 402.70 (M-H) 1.63 min	Ej. 240 386.73 (M-H) 1.58 min	Ej. 252 402.74 (M-H) 1.65 min	
bromuro de fenilmagnesio	Ej. 215 488.51 (M-H)	Ej. 227 442.65 (M-H)		Ej. 253 442.64 (M-H)	Ej. 263 426.67 (M-H)

71

108

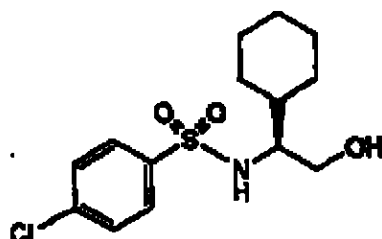
	1.50 min	1.48 min		1.50 min	1.43 min
bromuro de alilmagnesio	Ej. 216 416.53 (M-H) 1.43 min	Ej. 228 370.65 (M-H) 1.41 min	Ej. 241 354.69 (M-H) 1.34 min	Ej. 254 370.64 (M-H) 1.43 min	Ej. 264 354.67 (M-H) 1.35 min
Bromuro de etilmagnesio	Ej. 217 392.55 (M-H) 1.37 min	Ej. 229 346.67 (M-H) 1.35 min	Ej. 242 330.67 (M-H) 1.28 min	Ej. 255 346.66 (M-H) 1.37 min	Ej. 265 330.74 (M-H) 1.28 min
bromuro de 4-fluorofenilmagnesio					Ej. 266 462.64 (M-H) 1.45 min
bromuro de 4-clorofenilmagnesio	Ej. 218 556.39 (M-H) 1.61 min			Ej. 256 511.96 (M-H) 1.66 min	Ej. 267 494.57 (M-H) 1.56 min
bromuro de isopropenilmagnesio	Ej. 219 416.51 (M-H) 1.50 min	Ej. 230 370.64 (M-H) 1.48 min	Ej. 243 354.69 (M-H) 1.43 min	Ej. 257 370.66 (M-H) 1.48 min	Ej. 268 354.68 (M-H) 1.43 min
bromuro de 4-anisilmagnesio		Ej. 231 502.64 (M-H) 1.43 min	Ej. 244 486.67 (M-H) 1.38 min	Ej. 258 502.62 (M-H) 1.43 min	Ej. 269 486.71 (M-H) 1.37 min
bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio	Ej. 220 444.59 (M-H) 1.63 min	Ej. 232 398.69 (M-H) 1.61 min	Ej. 245 382.73 (M-H) 1.54 min	Ej. 259 398.65 (M-H) 1.61 min	Ej. 270 382.50 (M-H) 1.56 min
bromuro de 3-butenilmagnesio	Ej. 221 444.60 (M-H) 1.54 min	Ej. 233 398.66 (M-H) 1.52 min	Ej. 246 382.71 (M-H) 1.46 min	Ej. 260 518.68 (M-H) 1.21 min	Ej. 271 382.70 (M-H) 1.46 min
bromuro de 4-N,N-dimetilanilinmagnesio			Ej. 247 512.73 (M-H) 0.97 min		
bromuro de 1-naftilmagnesio	Ej. 222 558.46	Ej. 234 542.56	Ej. 248 526.69		

AM

	(M-H) 1.65 min	(M-H) 1.63 min	(M-H) 1.58 min		
--	-------------------	-------------------	-------------------	--	--

Ejemplo 272

4-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil] bencenosulfonamida



A. Preparación de ácido (α S)- α -[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]ciclohexanoacético

A una solución de S-ciclohexilglicina (1.00 g, 5.16 mmol) en H₂O (10 mL) y THF (11 mL) se le agregó cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1.53 g, 7.23 mmol) seguido de NaOH 2.5N (8.26 mL) a 25°C con agitación. Después de 24 horas, la reacción fue neutralizada mediante la adición de HCl 6N hasta pH = 2. La mezcla de reacción fue luego extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (2 x 50 mL), secados sobre MgSO₄, y evaporados para producir un sólido blanco. Este sólido blanco fue recuperado en Et₂O, filtrado y evaporado para producir un sólido blanco amorfo que después del lavado con hexano produjo 0.90 g (52%) de producto, pf 120-128°C. Espectro de Masas (+ESI): 354 ([M+Na]⁺). Anál. Calc. Para C₁₄H₁₈ClNO₄S: C, 50.68; H, 5.47; N, 4.22. Encontrado: C, 50.59; H, 5.46; N, 4.19.

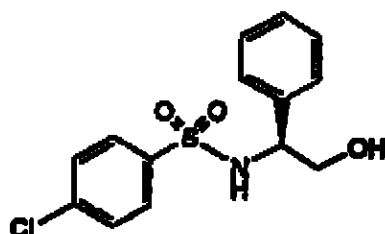
B. Preparación de 4-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil]bencenosulfonamida

A una solución de LAH (1.0 M en THF, 1.5 mL, 1.5 mmol) se agregó gota a gota a 0°C a una solución de ácido (α S)- α -[[(4-

clorofenil)sulfonil]amino]ciclohexanoacético (0.50 g, 1.507 mmol) en THF (8.0 mL). Después que la adición estuvo completa, la mezcla de reacción se dejó tibia a 25°C. Después de 24 horas, la reacción fue neutralizada mediante adición secuencial de H₂O (60 µL), NaOH al 15% (60 µL) y H₂O (180 µL). El precipitado fue filtrado y lavado con THF. La solución de THF combinada fue evaporada hasta un aceite claro que produjo un sólido blanco después del lavado con hexano. Este sólido blanco fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: hexano/acetato de etilo 1-1), lavado con hexano y bombeado para producir 0.179 g (37%) del producto deseado como un sólido blanco, pf 115-118°C. Espectro de Masas (+APCI): 318 ([M+H]⁺). Anál. Calc. Para C₁₄H₂₀ClNO₃S: C, 52.91; H, 6.34; N, 4.41. Encontrado: C, 52.16; H, 6.25; N, 4.40.

Ejemplo 273

4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil] bencenosulfonamida



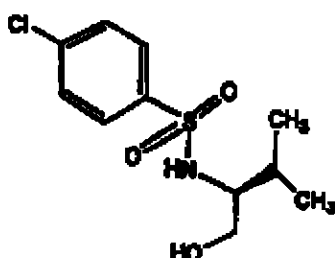
A una solución de S-2-fenil-glicinol (0.50 g, 3.645 mmol) y Et₃N (0.561 mL, 4.01 mmol) en CH₂Cl₂ (7.5 mL) se le agregó gota a gota a 0°C una solución de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0.769 g, 3.645 mmol) en CH₂Cl₂ (7.5 mL). Después que la adición estaba completa, la mezcla de reacción se dejó tibia a 25°C. Después de 24 horas, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado (30 mL), HCl 1N (30 mL), H₂O (30 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta un sólido blanco que se lavó con hexano dos veces. Este sólido blanco fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: hexano/acetato de etilo 1-1), lavado con hexano y bombeado para producir 0.347 g (29%) del producto deseado como un sólido blanco, pf 127-128°C. Espectro de Masas (+APCI): 329

24
///

([M+NH₄]⁺). Anál. Calc. Para C₁₄H₁₄ClNO₃S: C, 53.93; H, 4.53; N, 4.49. Encontrado: C, 53.96; H, 4.49; N, 4.39.

Ejemplo 274

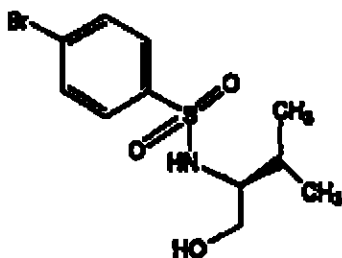
4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida



A una solución de S-valinol (0.52 g, 5.0 mmol), trietilamina (0.55 g, 5.5 mmol) y cloruro de metileno (10 mL) a 0°C, se le agregó una solución de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1.06 g, 5.0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de 15 minutos el baño de hielo fue removido y la reacción se dejó que alcanzara 25°C. Después de 16 horas, la reacción fue neutralizada mediante el vertido en solución de bicarbonato de sodio (20 mL) y cloruro de metileno adicional (15 mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con solución de HCl 1N (20 mL), agua destilada y salmuera, secada sobre MgSO₄ y evaporada para dar un aceite incoloro que cristalizó al permanecer, pf 83-85°C (1.30 g, 94%). MS (+ESI) 278.1 ([M+H]⁺); 257.2; 237.1. Anál. Calc. Para C₁₁H₁₃ClNO₃S: C, 47.56; H, 5.81; N, 5.04. Encontrado: C, 47.78; H, 5.81; N, 4.99.

Ejemplo 275

4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida

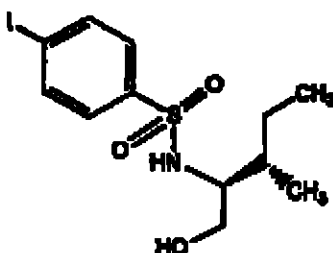


114

A una solución de S-valinol (0.52 g, 5.0 mmol), trietilamina (0.55 g, 5.5 mmol) y cloruro de metileno (10 mL) a 0°C, se le agregó una solución de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (1.28 g, 5.0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de 15 minutos el baño de hielo fue removido y la reacción se dejó que alcanzara 25°C. Después de 16 horas, la reacción fue neutralizada mediante el vertido en solución de bicarbonato de sodio (20 mL) y cloruro de metileno adicional (15 mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con solución de HCl 1N (20 mL), agua destilada y salmuera, secada sobre MgSO₄ y evaporada para dar un aceite incoloro que cristalizó al permanecer al vacío, pf 89-84°C (1.49 g, 93%). MS (+APCI) 324.03 ([M+H]⁺). Anál. Calc. Para C₁₁H₁₈BrNO₃S: C, 41.00; H, 5.00; N, 4.35. Encontrado: C, 41.09; H, 4.85; N, 4.28.

Ejemplo 276

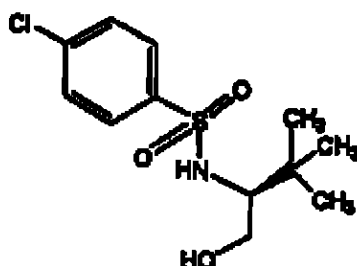
4-yodo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] benzenosulfonamida



A una solución de S-isoleucinol (0.50 g, 4.26 mmol), trietilamina (0.47 g, 4.68 mmol) y cloruro de metileno (10 mL) a 0°C, se le agregó una solución de cloruro de 4-yodobenzenosulfonilo (1.29 g, 4.26 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de 15 minutos el baño de hielo fue removido y la reacción se dejó que alcanzara 25°C. Después de 16 horas, la reacción fue neutralizada mediante el vertido en solución de bicarbonato de sodio (22 mL) y cloruro de metileno adicional (15 mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con solución de HCl 1N (25 mL), agua destilada y salmuera, secada sobre MgSO₄ y evaporada para dar un sólido crudo que fue recristalizado de acetato de etilo-hexano, pf 118-120°C (1.07 g, 66%). MS (+APCI) 383.96 ([M+H]⁺); 283.81; 191.95. Anál. Calc. Para C₁₂H₁₈INO₃S: C, 37.61; H, 4.73; N, 3.65. Encontrado: C, 37.55; H, 4.61; N, 3.61.

Ejemplo 277

4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida



A una solución de S-terc-leucinol (0.20 g, 1.70 mmol), trietilamina (0.19 g, 1.87 mmol) y cloruro de metileno (10 mL) a 0°C, se le agregó una solución de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0.36 g, 1.70 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de 15 minutos el baño de hielo fue removido y la reacción se dejó que alcanzara 25°C. Después de 16 horas, la reacción fue neutralizada mediante el vertido en solución de bicarbonato de sodio (20 mL) y cloruro de metileno adicional (15 mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con solución de HCl 1N (20 mL), agua destilada y salmuera, secada sobre MgSO₄ y evaporada para dar el producto deseado com un sólido blanco, pf 128-130°C (0.46 g, 94%). MS (+APCI) 292.06 ([M+H]⁺). Anál. Calc. Para C₁₂H₁₈ClNO₃S: C, 49.39; H, 6.22; N, 4.80. Encontrado: C, 49.40; H, 6.17; N, 4.79.

Tabla 14

Ej. #	Compuesto
1	2-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
2	3-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
3	3-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
4	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-1,2,3-benzoxadiazol-7-sulfonamida
5	2-cloro-4-fluor-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
6	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-2-

AAT

	metoxibencenosulfonamida
7	2-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-6-metilbencenosulfonamida
8	3,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
9	2,4-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
10	4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
11	2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
12	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-1-sulfonamida
13	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-2-sulfonamida
14	3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
15	N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromobencenosulfonamida
16	4-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)etil]bencenosulfonamida
17	4-bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil] bencenosulfonamida
18	4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida
19	4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-2-ilmetil)etil] bencenosulfonamida
20	4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
21	2,5-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
22	3,4-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
23	2,3-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
24	3,4-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
25	2,4,5-tricloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
26	4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida
27	3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida
28	2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida

29	3,4-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
30	3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
31	2,4,5-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
32	2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
33	4-bromo-N-[(1R,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
34	4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
35	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida
36	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
37	4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida
38	4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida
39	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
40	N-alil-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
41	N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2- metilbutil] bencenosulfonamida
42	terc-butil-2-[[[(4-clorofenil) sulfonil] [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2- metilbutil]amino} etilcarbamato
43	4-cloro-N-(4-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
44	4-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
45	4-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
46	4-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
47	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-[2-(metilito)etil] bencenosulfonamida
48	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-(3-fenilprop-2-inil) bencenosulfonamida
49	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida

50	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida
51	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida
52	4-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida
53	4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida
54	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil] bencenosulfonamida
55	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida
56	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil] bencenosulfonamida
57	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)pentil] bencenosulfonamida
58	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil] bencenosulfonamida
59	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpentil] bencenosulfonamida
60	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil] bencenosulfonamida
61	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-heptil] bencenosulfonamida
62	4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-pentiloctil] bencenosulfonamida
63	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida
64	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-fenilpentil] bencenosulfonamida
65	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-feniloctil] bencenosulfonamida
66	4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida
67	4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metil pentil] bencenosulfonamida
68	4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida
69	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2,3-dimetilbutil] bencenosulfonamida
70	4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropiloctil] bencenosulfonamida
71	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida
72	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida
73	4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida
74	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)butil] bencenosulfonamida

75	4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida
76	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil] bencenosulfonamida
77	4-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida
78	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil] bencenosulfonamida
79	4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil] bencenosulfonamida
80	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil] bencenosulfonamida
81	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-heptil] bencenosulfonamida
82	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida
83	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilbutil] bencenosulfonamida
84	4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)propil] bencenosulfonamida
85	4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida
86	4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida
87	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-4-metilpentil] bencenosulfonamida
88	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida
89	4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida
90	4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
91	4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]- bencenosulfonamida
92	4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida
93	4-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida
94	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil] bencenosulfonamida
95	4-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida
96	N-[(1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxietil]-4- clorobencenosulfonamida
97	4-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-1-metilpropil] bencenosulfonamida
98	4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida
99	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida
100	4-bromo-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida

101	4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]bencenosulfonamida
102	4-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida
103	4-cloro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida
104	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida
105	3-cloro-N-[1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida
106	3-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida
107	3-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]bencenosulfonamida
108	3-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida
109	2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida
110	2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida
111	2-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletíl] bencenosulfonamida
112	2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]bencenosulfonamida
113	2-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida
114	2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil] bencenosulfonamida
115	N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-2-fluorobencenosulfonamida
116	2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-[4-(metiltio)fenil]etil] bencenosulfonamida
117	2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroxi-1-metiletíl]bencenosulfonamida
118	N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-2-fluorobencenosulfonamida
119	2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida
120	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida
121	4-bromo-N-[2-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]bencenosulfonamida
122	4-bromo-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] bencenosulfonamida
123	4-cloro-N-[1-(hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida
124	4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] bencenosulfonamida
125	4-cloro-N-(1-ciclobutil-2-hidroxi-1-feniletíl)bencenosulfonamida
126	4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida
127	N-[(1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4- fluorobencenosulfonamida
128	4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil]bencenosulfonamida
129	4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil]bencenosulfonamida

130	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida
131	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
132	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
133	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida
134	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida
135	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
136	N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida
137	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida
138	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida
139	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
140	N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-4-fluorobencenosulfonamida
141	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida
142	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
143	N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida
144	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
145	4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-etil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida
146	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
147	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida
148	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-

	metilpropil]hexil}bencenosulfonamida
149	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida
150	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil}bencenosulfonamida
151	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil}bencenosulfonamida
152	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}bencenosulfonamida
153	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida
154	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida
155	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida
156	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil}bencenosulfonamida
157	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil}bencenosulfonamida
158	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida
159	4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil}bencenosulfonamida
160	4-bromo-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida
161	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil}bencenosulfonamida
162	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentinil}bencenosulfonamida
163	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida
164	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metoxibutil}bencenosulfonamida
165A	4-cloro-N-((1S,2S)-1-formil-2-metilbutil}bencenosulfonamida
165	4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida
166	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil}

	bencenosulfonamida
167	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida
168	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida
169	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida
170	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
171	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
172	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
173	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida
174	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil-3-butenil)bencenosulfonamida
175	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida
176	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
177	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
178	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
179	4-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
180	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida
181	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentinil)bencenosulfonamida
182	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
183	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
184	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-

	metilbutil}bencenosulfonamida
185	3-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida
186	3-cloro-N-((1S,2S)-1-{ciclopentil(hidroxi)metil}-2-metilbutil} bencenosulfonamida
187	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1- metilpropil}octil}bencenosulfonamida
188	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1- metilpropil}heptil}bencenosulfonamida
189	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1- metilpropil}hexil}bencenosulfonamida
190	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil}butil} bencenosulfonamida
191	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil}butil} bencenosulfonamida
192	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil}pentil} bencenosulfonamida
193	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil}-3-butenil} bencenosulfonamida
194	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil}-4- pentenil}bencenosulfonamida
195	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1- metilpropil}butil}bencenosulfonamida
196	3-cloro-N-((1S,2S)-1[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2- metilbutil}bencenosulfonamida
197	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil}-3- pentenil}bencenosulfonamida
198	3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida
199	3-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil}butil} bencenosulfonamida
200	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil}-5-hexenil} bencenosulfonamida
201	3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida
202	N-((1S,2S)-1-{ciclopentil(hidroxi)metil}-2-metilbutil}-2- fluorobencenosulfonamida

203	2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida
204	2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida
205	2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida
206	2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida
207	2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
208	N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida
209	2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
210	N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-2-fluorobencenosulfonamida
211	4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida
212	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida
213	4-bromo-N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida
214	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida
215	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
216	N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-bromobencenosulfonamida
217	4-bromo-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida
218	N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-bromobencenosulfonamida
219	4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida
220	4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida

221	4-bromo-N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil) bencenosulfonamida
222	4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida
223	4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil) bencenosulfonamida
224	4-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil) bencenosulfonamida
225	N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil)-4-clorobencenosulfonamida
226	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil) bencenosulfonamida
227	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida
228	N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-cloro bencenosulfonamida
229	4-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil) bencenosulfonamida
230	4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil) bencenosulfonamida
231	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida
232	4-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-((1E)-1-metil-1-propenil]-1-((1S)-1-metilpropil]-1-pentenil) bencenosulfonamida
233	N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-cloro bencenosulfonamida
234	4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil) bencenosulfonamida
235	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida
236	4-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil) bencenosulfonamida
237	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil) bencenosulfonamida
238	N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil)-4-fluoro bencenosulfonamida

239	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]butil) bencenosulfonamida
240	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil) bencenosulfonamida
241	N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-fluoro bencenosulfonamida
242	N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)-4-fluoro bencenosulfonamida
243	4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida
244	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)metil]-2-metoxibutil) bencenosulfonamida
245	4-fluoro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-((1E)-1-metil-1-propenil]-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil) bencenosulfonamida
246	N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-fluoro bencenosulfonamida
247	N-((1S,2S)-1-[bis[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida
248	4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil) bencenosulfonamida
249	3-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil) bencenosulfonamida
250	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil) bencenosulfonamida
251	N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil)-3-cloro bencenosulfonamida
252	3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil) bencenosulfonamida
253	3-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi(difenil)metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida
254	N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-3-cloro bencenosulfonamida
255	3-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil) bencenosulfonamida
256	N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil-3-cloro bencenosulfonamida

257	3-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil] bencenosulfonamida
258	3-cloro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil] bencenosulfonamida
259	3-cloro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil] bencenosulfonamida
260	N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-3-cloro bencenosulfonamida
261	2-fluoro-N-[(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil] bencenosulfonamida
262	2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil] bencenosulfonamida
263	2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil] bencenosulfonamida
264	N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]-4-pentenil]-2-fluorobencenosulfonamida
265	N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-2-fluoro bencenosulfonamida
266	N-[(1S,2S)-1-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida
267	N-[(1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida
268	2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil] bencenosulfonamida
269	2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil] bencenosulfonamida
270	2-fluoro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil] bencenosulfonamida
271	N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-2-fluoro bencenosulfonamida
272	4-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietyl] bencenosulfonamida
273	4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletill] bencenosulfonamida
274	4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida
275	4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida
276	4-yodo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida
277	4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida

Ejemplo 278 – Ensayo de Liberación de Represor (RRA)

La actividad inhibidora de beta amiloide de los compuestos de la presente invención se determinó usando el Ensayo de Liberación de Represor (RRA). Ver Tabla 17. Se consideró un compuesto como activo en RRA si este conduce a al menos 1.5 veces de aumento en la actividad de luciferasa a 10 µg/mL y fue no tóxica.

A. Cultivo de célula

Células CHO-k1 fueron sembradas en un medio DMEM entero (DMEM-Glucosa alta con suero bovino fetal al 10%, Amino Ácidos no esenciales al 1%, y Penicilina-Estreptomicina al 1%) a 37°C con CO₂ al 5%. Dos millones de células fueron sembradas en platos de 10 cm 24 hrs antes de la transfección.

Las transfecciones transitorias fueron completadas según lo recomendado por Gibco BRL usando su sistema Lipofectamina Plus. Primero, 6 µg de pRSVO-luc y 6 µg de ADN constructo de APP-lacI fueron agregados a 460 µL de medio de transfección Opti-Mem y se incubaron con 30 µL de reactivo Plus por 15 minutos. Luego, una mezcla lipídica de 40 µL de reactivo de Lipofectamina y 460 µL de medio de transfección Opti-Mem fue incubada con la mezcla de ADN-reactivo Plus por 15 minutos. Durante la incubación de ADN-lípido, las células CHO-k1 fueron lavadas una vez y cubiertas en 5.0 mL de medio DMEM sin Penicilina-Estreptomicina. La preparación de ADN-lípido fue luego puesta en capas sobre estas células y se incubó a 37°C durante la noche.

Uno y medio millón de células transfectadas por agujero (volumen total de 100 µL) fueron sembradas en Placas de cultivo de 96 agujeros Packard opacas y estériles, en medio DMEM entero claro (DMEM – sin rojo fenol) y se incubaron a 37°C con CO₂ al 5% por 3-5 horas.

B. Dilución de compuesto

Los compuestos fueron diluidos usando dos protocolos diferentes; se usó un protocolo para compuestos suministrados puros (polvo pesado en vial) y el otro protocolo se usó para compuestos en solución (20 mM en DMSO en placas de 96 agujeros). Para ambos protocolos, se prepararon frescos Hepes 25mM y Hepes 25 mM/DMSO al 1%, para ser usado como diluyente. El Hepes/DMSO se usó como el control de diluyente en todas las placas experimentales.

La siguiente tabla describe los pasos para la dilución del compuesto (favor note que el último paso fue la adición de compuesto a las células/medio en placa de cultivo de tejido).

Tabla 15

	Concentración	Dilución
Solución Patrón	10 mg/mL	x mg de compuesto (vial) diluido con 100% de DMSO
Dilución 1	1 mg/mL	20 µL de solución patrón 180 µL de Hepes 25 mM
Dilución 2	200 µg/mL	60 µL de Dilución 1 240 µL de Hepes 25 mM
Dilución 3 (en Placa de célula)	20 µg/mL	11.3 µL de Dilución 2 (en 100 µL de células/agujero)

Debido a que algunos compuestos estaban presentes en formato de 96 pozos a 20 mM, el siguiente representa el protocolo para su dilución (note que se usó un peso molecular promedio de estos compuestos para calcular estas diluciones y como antes, el último paso fue la adición del compuesto a las células/medio en la placa de cultivo de tejido.

Tabla 16

	Concentración	Dilución
Solución Patrón (conc. Original)	—	Solución 20 mM
Dilución 1	~200 µg/mL	6 µL de solución patrón 194 µL de Hepes 25 mM
Dilución 2 (en placa de célula)	~20 µg/mL	11.3 µL de Dilución 2 (en 100 µL de células/agujero)

Una vez los compuestos fueron diluidos, se aplicaron en duplicado sobre las células en palcas de cultivo de tejido (preparado anteriormente). Las células fueron incubadas con compuesto a 37°C con CO₂ al 5% por un adicional de 36-48 horas.

C. Medida del Ensayo

Los ensayos de luciferasa (Reactivo LucLite, Packard) fueron realizados y leídos en un instrumento Packard TopCount. El medio fue removido de cada placa de 96 agujeros y reemplazado con 100 µL de PBS por agujero (con Mg²⁺ y Ca²⁺). Se agregó un volumen igual (100 µL) del lisis LucLite/amortiguador de sustrato a cada agujero y las placas fueron selladas y mezcladas en la oscuridad en un agitador rotatorio por 15-30 minutos a temperatura ambiente. Las lecturas de Luciferasa fueron luego tomadas en el instrumento TopCount.

Las medidas fueron expresadas como unidades de luz relativa (RLU) y son calculadas y analizadas en MS Excel de la siguiente manera:

D. Análisis de Datos

"Veces de aumento" se refiere a la cantidad de actividad de luciferasa (medida en unidades de luz relativa) sobre control de diluyente. "SEM" se refiere al error estándar de la media de veces de aumento. "Actividad": Un

compuesto es considerado activo si produce al menos 1.5 veces de aumento en actividad de luciferasa a 10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. 1 = no tóxico, 0 = tóxico en la Tabla 17. La "toxicidad" es determinada por pérdida de señal (≤ 0.75 veces de aumento).

E. Inhibidor estándar de beta amiloide

El inhibidor de gamma secretasa de referencia DAPT (LY374973, AN37124; Dovey, H.F. et al., J. Neurochem. 76: 173-181 (2001)) se preparó como se indica en WO 98/22494 y se probó en RRA y mostró un aumento de veces de 6.0-28.1 de la actividad de luciferasa a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tabla 17 – Ensayo de Liberación de Represor

Ejemplo	Conc ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
91	10	2.38	92.18	1
	3	1.71	66.26	1
	20	5	116.7	1
	20	3.1	81	1
	20	4.4	134.8	1
	20	3.8	105	1
	20	2	46.8	1

Tabla 17 – Continuación

Ejemplo	Cons (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
98	10	2.58	100	1
	10	2.91	112.76	1
	10	3.09	100	1
	10	3.26	100	1
	10	2.56	100	1
	10	2.7	100	1
	10	2.62	100	1
	10	2.5	100	1
	10	2.17	100	1
	10	2.92	100	1
	10	2.11	100	1
	10	2.36	100	1
	10	2.06	100	1
	10	2.25	100	1
	10	2.75	100	1
	10	2.52	100	1
	10	5.5	100	1
	10	3.2	100	1
	10	4.3	100	1
	10	3.5	100	1
	10	3.8	100	1
	20	3.7	100	1
	10	3.3	100	1
	10	2.69	100	1
	20	5.6	100	1
	20	5.3	100	1
	20	5.8	100	1
	20	4.4	100	1
	20	3.2	100	1
	20	2.7	100	1
	20	3.3	100	1
	20	3.3	100	1
	20	3.6	100	1
	20	4.4	100	1
	20	3.9	100	1
	20	3.7	100	1
	20	4.2	100	1
	20	7	100	1

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
Ex 98 (cont.)	20	19.5	100	1
	20	4.2	100	1
	20	5.5	100	1
	20	4	100	1
	20	3.2	100	1
	20	4.4	100	1
	20	3.5	100	1
	20	4.5	100	1
	20	3.7	100	1
	20	5.4	100	1
	20	3.4	100	1
	20	2.9	100	1
	20	3.3	100	1
	20	3.3	100	1
	20	3.2	100	1
	20	3.5	100	1
	20	4.3	100	1
	20	4.3	100	1
	20	6.8	158.9	1
	20	3.9	100	1
	20	4.2	100	1
	20	2.7	100	1
	10	2.53	100	1
	20	3	76.7	1
	10	2.9	100	1
	10	2.78	100	1
	10	2.47	95.68	1
	3	1.79	69.39	1
274	20	2.1	44.8	1
	20	2.4	43.2	1
272	20	2.3	81.3	1
275	20	2	41.9	1
	20	1.8	32.5	1
90	20	1.6	54.4	1
276	20	2	46.3	1
	20	2.1	73.4	1
277	20	1.5	53.4	1

ASS

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 99	(%)APPI Toxicidad
1	20	1.6	27.2	1
2	20	2.8	48.1	1
3	20	3.6	62.9	1
4	20	1.5	26.5	1
5	20	2.5	43.2	1
6	20	1.7	30.2	1
7	20	1.6	27.1	1
8	20	2	35.3	1
9	10	2.2	63.5	1
	20	1.8	30.5	1
10	20	2.4	62.5	1
	20	3.6	63.2	1
10	20	3.3	113.6	1
11	20	2.3	63.2	1
12	20	2.9	54	1
13	20	1.8	33.5	1
15	20	1.5	26.5	1
16	20	2.7	68.5	1
17	20	2.2	56.4	1
18	20	1.9	48.6	1
	20	1.7	41.8	1
19	20	1.6	40.5	1
273	20	1.5	38.7	1
14	20	1.9	67	1
20	20	3.3	78.2	1
21	20	1.6	37.2	1
22	20	1.7	39.5	1
23	10	3.6	116.23	1
	20	8.3	197.5	1
	3	1.67	54.13	1
24	20	1.6	38.6	1
25	20	1.8	44.1	1
26	20	2.4	58	1
27	20	2.2	53.6	1
28	20	1.5	34.8	1
29	20	2.1	49.5	1
30	20	2.1	50.5	1

134

134

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Voces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
31	20	2.8	66.7	1
32	20	2.2	51.6	1
33	20	3.9	112	1
34	20	4.2	122.5	1
35	20	2.4	68.1	1
36	10	3.33	107.5	1
	20	6.4	186.2	1
	20	4.5	107	1
	1	1.6	51.68	1
	3	2.05	66.34	1
37	20	4.7	136.5	1
38	20	3.3	94.8	1
39	10	2.47	79.99	1
	20	5.5	158.9	1
	3	1.56	50.53	1
92	20	1.7	43.2	1
99	20	1.7	42.9	1
93	20	1.5	39.2	1
100	20	1.6	41	1
101	20	1.6	42	1
102	20	1.5	39.6	1
94	20	2.5	69.2	1
	20	1.7	38	1
104	20	1.5	31.2	1
103	20	2.6	70.8	1
	20	1.5	34.9	1
95	20	1.6	36.3	1
96	20	1.5	44.7	1
106	20	1.6	32.8	1
107	1	2.35	91.1	1
105	10	1.54	47.3	1
108	3	1.66	59.78	1
112	20	1.8	50.3	1
113	20	1.6	43.9	1
109	20	1.9	52.6	1
110	20	1.7	46.5	1
111	20	1.7	47.8	1
116	20	1.6	44.8	1

134

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
114	20	1.5	30.9	1
117	20	1.5	31	1
115	20	1.8	37.3	1
118	20	1.6	33.6	1
119	20	1.5	46.5	1
227	10	1.65	75.91	1
165	10	2.05	70.81	1
	10	1.6	63.92	1
97	20	1.5	47.3	1
126	10	1.52	59.52	1
	3	1.54	56.2	1
127	10	2.97	116.04	1
128	10	10.76	420.7	1
	10	2.13	77.43	1
129	10	7.12	278.35	1
	10	1.62	59.13	1
130	10	2.4	93.87	1
131	10	1.65	64.57	1
132	10	1.54	60.21	1
133	10	1.79	79.67	1
134	10	3	133.7	1
	10	2.6	47	1
	3	1.5	27.5	1
135	10	1.91	84.91	1
	10	2	37	1
136	10	3.04	135.09	1
137	10	1.61	71.59	1
138	10	1.57	69.78	1
139	10	2.12	94.48	1
140	10	1.52	67.81	1
141	10	1.79	76.02	1
142	10	2.71	114.62	1
143	10	5.72	242.28	1
144	10	1.69	71.37	1
145	10	3.9	152.49	1
	10	2.57	102.15	1

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 88	(%)APPI Toxicidad
146	10	4.26	166.6	1
	3	1.53	60.66	1
	10	2.33	92.64	1
147	10	1.94	75.86	1
148	10	1.88	73.4	1
149	10	4.29	167.71	1
	10	2.02	80.24	1
150	10	3.39	132.65	1
	10	1.59	63.18	1
151	10	2.9	129.13	1
152	10	6.64	295.59	1
	10	3.7	67.7	1
	3	1.6	29.7	1
153	10	4.77	212.3	1
	3	2	36.2	1
	10	2.9	53.4	1
154	10	1.68	74.73	1
155	10	4.37	194.25	1
156	10	2.01	89.37	1
	10	1.64	106.77	1
	3	1.52	98.84	1
157	10	1.96	87.36	1
158	10	2.28	101.49	1
159	10	2.11	94.03	1
160	10	1.66	73.83	1
161	10	1.69	71.57	1
162	10	1.63	68.85	1
163	10	1.64	69.41	1
164	10	3.53	149.31	1
166	10	5.49	189.28	1
	10	2.05	82.01	1
167	10	9.66	332.83	1
168	10	8.32	286.71	1
	10	2.2	87.86	1
169	10	2.85	98.28	1
	10	2.01	80.19	1
170	10	1.92	66.13	1

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 88	(%)APPI Toxicidad
171	10	1.54	53.17	1
172	10	2.51	86.45	1
	10	1.59	63.78	1
173	10	2.56	88.08	1
174	10	2.1	102.08	1
175	10	4.24	205.87	1
	10	2.01	124.61	1
176	10	2.63	127.84	1
	10	1.87	116.42	1
177	10	1.95	94.93	1
178	10	1.68	81.88	1
179	10	1.63	79.4	1
180	10	1.69	80.17	1
181	10	1.76	83.43	1
182	10	2.58	122.24	1
183	10	4.49	212.53	1
184	10	1.7	80.39	1
185	10	1.51	51.91	1
186	10	3.86	133.06	1
187	10	9.02	310.99	1
188	10	3.54	122.17	1
189	10	1.51	52.11	1
190	10	1.76	60.57	1
191	10	2.42	83.48	1
192	10	2.21	76.01	1
193	10	1.78	86.66	1
194	10	3.42	166.42	1
	10	1.97	122.18	1
195	10	2.16	104.89	1
196	10	1.78	86.69	1
197	10	1.54	74.67	1
198	10	1.54	74.68	1
199	10	1.61	78.5	1
200	10	1.85	87.52	1
201	10	2.45	116.18	1
202	10	1.62	55.79	1
203	10	3.47	119.61	1

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc ($\mu\text{g/ml}$)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 88	(90)APPI Toxicidad
204	10	3.73	128.72	1
205	10	1.72	59.11	1
206	10	1.9	92.42	1
207	10	1.81	87.79	1
208	10	2.01	97.83	1
209	10	1.81	88.04	1
210	10	1.68	81.7	1
211	10	2.09	71.66	1
212	10	4.85	166.42	1
	10	2.4	70.1	1
213	10	3.03	103.82	1
	10	1.6	46.4	1
214	10	4.93	169.16	1
	10	1.8	53.2	1
215	10	1.65	75.81	1
216	10	1.58	72.76	1
217	10	1.68	77.38	1
218	10	1.53	71.25	1
219	10	1.8	82.73	1
	20	2.8	75.9	1
220	10	3.29	151.23	1
221	10	5.73	263.29	1
222	10	1.59	54.46	1
223	10	2.33	79.87	1
224	10	2.22	76.16	1
225	10	6.82	234.08	1
226	10	4.6	157.69	1
228	10	1.56	71.57	1
229	10	1.52	69.7	1
230	10	1.75	80.53	1
	20	1.9	51	1
231	10	2.49	114.39	1
232	10	1.94	89.04	1
	20	4.2	115	1
233	10	6.67	306.66	1
234	10	2.9	99.47	1
	10	1.6	49.5	1
235	10	1.88	64.32	1

Ado

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 88	(%)APPI Toxicidad
236	10	6.55	224.57	1
	10	3.2	101.3	1
237	10	6.05	207.43	1
	10	3.8	119.8	1
238	10	4.5	154.18	1
239	10	1.54	52.99	1
240	10	3.82	131.15	1
241	10	1.58	72.82	1
242	10	1.6	73.53	1
243	10	1.7	78.07	1
244	10	1.51	69.29	1
245	10	2.05	94.29	1
	20	3.5	95.1	1
246	10	2.42	111.39	1
	20	1.9	50.9	1
247	10	1.54	57.33	1
248	10	3.53	121.19	1
	10	1.5	46.6	1
249	10	1.9	58.4	1
250	10	2.4	72.2	1
251	10	3.4	103.5	1
252	10	1.8	53.8	1
253	10	1.61	59.95	1
254	10	1.93	71.92	1
255	10	2.03	75.56	1
256	10	1.5	55.91	1
257	10	2.54	94.5	1
	20	2.5	68.8	1
258	10	1.72	63.9	1
259	10	2.19	81.37	1
	1	1.7	31.1	1
	0.3	1.7	31.1	1
	3	1.7	31.3	1
	10	1.6	49.1	1
	20	4.4	119.7	1
	10	1.7	31.6	1
260	10	6.23	231.76	1
	3	1.5	26.7	1

202

140

Tabla 17 - Continuación

Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 98	(%)APPI Toxicidad
261	10	3.5	104.4	1
262	10	2.2	63.8	1
263	10	1.57	58.4	1
264	10	2	74.18	1
265	10	1.78	66.02	1
266	10	1.57	58.25	1
267	10	1.59	58.97	1
268	10	1.75	65.06	1
269	10	1.58	58.74	1
270	10	1.86	69.21	1
271	10	1.82	67.61	1
40	20	3.4	126.2	1
41	20	4.9	182.1	1
42	20	1.9	71.7	1
43	20	5.1	190	1
44	20	2.6	95.7	1
45	20	1.5	55.9	1
46	20	1.8	67.4	1
47	20	2.4	88.9	1
48	20	3.1	116.6	1
120	20	5	135.2	1
121	20	1.7	45.1	1
122	20	1.5	42.1	1
123	20	4.4	121	1
	20	3.5	97.4	1
124	20	2	55.1	1
125	20	1.8	49.2	1
49	20	2.5	59.1	1
50	20	2.5	59.3	1
51	20	1.6	37.6	1
52	20	6.2	145.7	1
	20	8.6	43.8	1
53	20	5.2	121.9	1
54	20	5	117	1
55	20	5.6	131.5	1
56	20	3.6	85.4	1
57	20	1.7	39.1	1
58	20	2.6	61.2	1

A43

Tabla 17 - Continuación

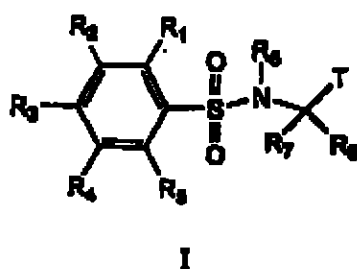
Ejemplo	Conc (µg/ml)	Veces de Aumento de APPI	% APPI para Ejemplo # 88	(%)APPI Toxicidad
59	20	3.2	76.3	1
60	20	4.6	109.3	1
61	20	6.5	152.3	1
62	20	1.8	42.2	1
63	20	2	47.9	1
64	20	1.7	39.3	1
65	20	1.9	44.6	1
66	20	5.5	129.1	1
67	20	3.9	91.5	1
68	20	2	47.5	1
69	20	3.1	73	1
70	20	2	48	1
71	20	1.9	43.9	1
72	20	3.2	76.4	1
73	20	5.4	127.1	1
74	20	2.5	57.7	1
75	20	4.8	112.3	1
76	20	5.8	135.2	1
77	20	5.9	139.8	1
78	20	4.4	102.4	1
79	20	1.5	34.1	1
80	20	3.9	91.1	1
81	20	5	118	1
82	20	2.6	66	1
83	20	3.4	86.8	1
84	20	3.4	86.6	1
85	20	3.4	87.3	1
86	20	1.6	41.4	1
87	20	8.8	223.8	1
88	20	6.4	27.9	1
89	20	22.4	97.9	1

Todas las publicaciones citadas en esta descripción están incorporadas aquí para referencia. Aunque la invención ha sido descrita con referencia a una realización preferida, se apreciará que se pueden haber modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que tales modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para disminuir los niveles de beta amiloide, que incluye los pasos de:

a) entregar a un paciente una cantidad farmacéuticamente aceptable de u compuesto de formula I:



en donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

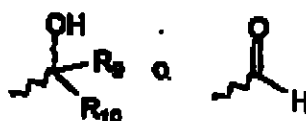
R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquilo sustituido, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -3-indol, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo; o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, CF_3 , alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

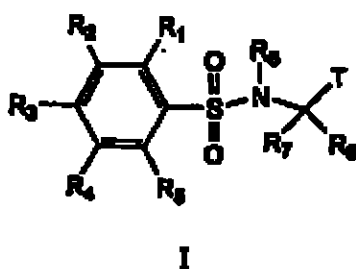
- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono con el anillo benceno;

MA

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

b) monitorear los niveles de beta-amiloide en el paciente.

2. Uso de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de beta amiloide en un sujeto, caracterizado por la Formula I que es:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

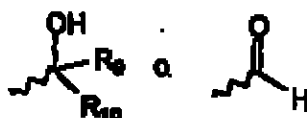
R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquilo sustituido, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido,

CH₂ cicloalquilo, CH₂-3-indol, CH(alquilo menor)-2-furano, CH(alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH(alquilo menor)fenilo, y CH(OH)-4-SCH₃-fenilo; o

R₇ y R₈ están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

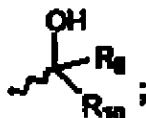
- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es halógeno, a menos que R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este; y

caracterizado además por un paso de monitorear beta-amiloide en el sujeto, seguido de la entrega de dicho medicamento al sujeto.

3. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde:

T es



$R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9$ y R_{10} son H;

R_3 es halógeno; y

R_8 es alquilo de estequiometría S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos.

4. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es seleccionada del grupo consistente de sales de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, dietanolamina, etilen amina, sales de bases, y mezclas de estos.

5. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es entregado a dicho sujeto oralmente o mediante inyección.

6. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es seleccionado del grupo consistente de 2-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-1,2,3-benzoxadiazol-7-sulfonamida, 2-cloro-4-fluor-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-2-metoxibencenosulfonamida, 2-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-6-metilbencenosulfonamida, 3,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 2,4-

difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-1-sulfonamida, N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-2-sulfonamida, 3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-4-bromo bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-2-ilmetil)etil] bencenosulfonamida, 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,5-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 3,4-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,3-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2,4,5-tricloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,5-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, N-alil-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, terc-butil-2-[(4-clorofenil) sulfonil] [(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino) etilcarbamato, 4-cloro-N-(4-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-[(1S,2S)-1-

(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-[2-(metilito)etil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-(3-fenilprop-2-inil) bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)pentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-heptil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-pentiloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-fenilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-feniloctil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metil pentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2,3-dimetilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropiloctil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)butil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-

propiloctil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)heptil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilbutil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)propil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-4-metilpentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil] bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-4-clorobencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-1-metilpropil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)pentil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil] bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil] bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-2-fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-

[4-(metiltio)fenil]etil} bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroxi1-
 metiletil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-2-
 fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-
 metilpropil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-
 (hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[2-
 (hidroximetil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[1-
 (hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-
 (hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2,3-
 dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida, 4-cloro-N-(1-ciclobutil-2-hidroxi-1-
 feniletil)bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-2-
 metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-(ciclopentil(hidroxi)metil)-2-
 metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-
 metilpropil]octil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-
 metilpropil]heptil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-
 metilpropil]hexil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi-(2-
 metilfenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-
 3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-
 2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-
 [(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil} bencenosulfonamida, 4-
 fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida, N-
 [(1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4-
 fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-[(1S)-
 1-metilpropil]-3-pentenil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-3-
 metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-
 [(1S,2S)-1-[hidroxi-(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-
 [(1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-4-
 fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-
 hexenil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi-[4-
 (metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[4-
 (dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil}
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-2-
 metilbutil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-
 [ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-
 2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil] heptil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-
 2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-2-
 hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida, 4-bromo-

N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentinil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-(metilsulfanil)fenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metoxibutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-formil-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-etil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)

bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentinil}bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]heptil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]pentil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[4-clorofenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil]-3-pentenil}bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-5-hexenil} bencenosulfonamida, 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]octil}bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]heptil}bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]hexil}bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[4-fluorofenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-((1S,2S)-1-[4-clorofenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil]butil)-2-fluorobencenosulfonamida, 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-

bromo-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil}
 bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-hidroxi-4-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}-4-bromo bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, N-{(1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}-4-bromobencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil} bencenosulfonamida, 4-bromo-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil} bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil}-4-clorobencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil}bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}-4-cloro bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-1-pentenil} bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil}-4-cloro bencenosulfonamida, 4-cloro-N-{(1S,2S)-1-[hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-{(1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil}bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-{(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-{(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil} bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil}-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-{(1S)-2-hidroxi-2-isopropil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-{(1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil}bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil}-4-fluoro bencenosulfonamida, N-{(1S)-2-etil-2-hidroxi-

1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil]bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)metil]-2-metoxibutil} bencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil] bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-4-fluorobencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-[bis(4-(dimetilamino)fenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida, 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil] bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]-3-clorobencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil]-3-cloro bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil] bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-{bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil-3-cloro bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil] bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, 3-cloro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil] bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]-3-clorobencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil]bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi(difenil)meil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]-4-pentenil]-2-fluorobencenosulfonamida, N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-2-fluorobencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-{bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida, N-[(1S,2S)-1-{bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-2-fluoro bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil] bencenosulfonamida, 2-fluoro-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil] bencenosulfonamida, N-[(1S)-2-(3-

butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-2-fluoro

bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil]

bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]

bencenosulfonamida, 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]

bencenosulfonamida, 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]

bencenosulfonamida, 4-yodo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]

bencenosulfonamida, y 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]

bencenosulfonamida;

o una sal, hidrato, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

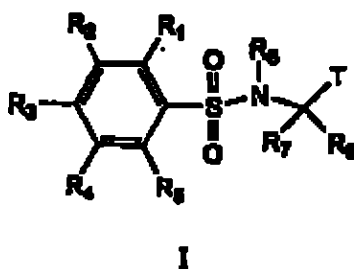
7. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto es 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil] bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito, hidrato o profármaco de este.

8. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo 1,2,3-oxadiazol.

9. El método según la reivindicación 1 o uso según la reivindicación 2, en donde R₅ está enlazado a R₄ para formar un anillo 1,2,3-oxadiazol.

10. Un método para prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, deterioro cognitivo medio y otras enfermedades involucradas con beta amiloide, que comprende los pasos de:

a) administrar a un paciente, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto, suficiente para aliviar los síntomas o progreso de dicha enfermedad, Formula I



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

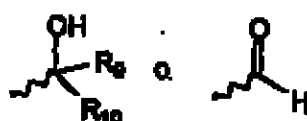
R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alqueno menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquilo sustituido, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -3-indol, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo; o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, CF_3 , cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

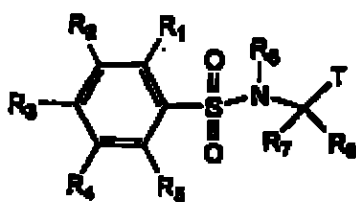
En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono con el anillo benceno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este;

b) monitorear los pacientes para el mejoramiento o estabilización del progreso de la enfermedad.

11. Uso de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, deterioro cognitivo medio y otras enfermedades involucradas con beta amiloide, caracterizado por la Formula I que es:



I

En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

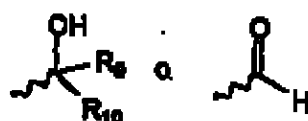
R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquilo sustituido, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -3-indol, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -2-furano, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -4-metoxifenilo, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ fenilo, y $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -fenilo;

o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, CF₃, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

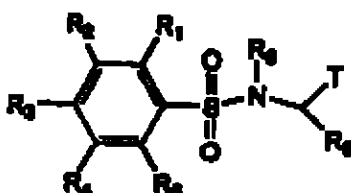
- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;**
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;**
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;**
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico;**
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y**
- (vi) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es halógeno a menos que R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono con el anillo benceno;**

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este; y

caracterizado además por el paso de monitorear el sujeto para el mejoramiento o estabilización del progreso de la enfermedad seguido de la entrega del medicamento al sujeto.

12. El método según la reivindicación 10 o uso según la reivindicación 11, en donde R_3 es halógeno y R_8 es un alquilo menor de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto es de fórmula Ia:



Ia

En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

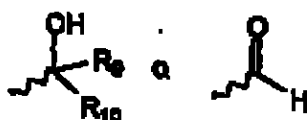
R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo, menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, t-butilo, butilo sustituido, hexilo opcionalmente sustituido, heptilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, CH_2 cicloalquilo, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -2-furano, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ -4-metoxifenilo, $\text{CH}(\text{alquilo menor})$ fenilo, $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -fenilo y $(\text{CH}_2)_2\text{-S-alquilo menor}$;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF_3 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

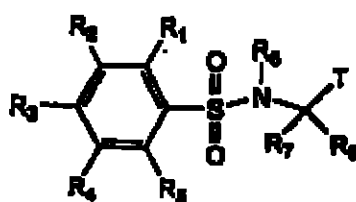
En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente compatible y u compuesto según la reivindicación 13.

15. Un compuesto de Formula I:



I

En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

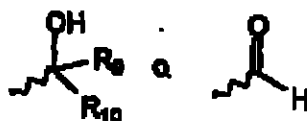
R_1 y R_2 o R_4 y R_5 están fusionados para formar un anillo insaturado basado en Carbono;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo, menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de bencilo y bencilo sustituido;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF_3 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

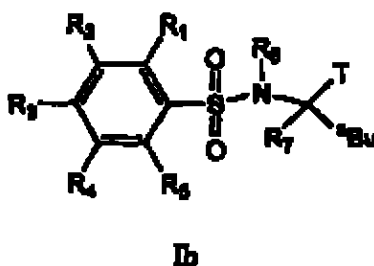
En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 16.

17. Un compuesto de Formula Ib:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y $N=N$;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H, bromo, flúor, y yodo;

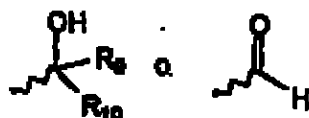
R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y $N=N$;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF_3 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

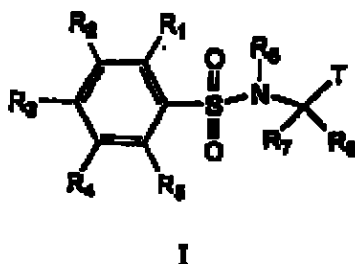
En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 o R_4 es $N=N$; R_1 o R_5 es O, y R_2 o R_4 está enlazado a R_1 o R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 17.

19. Un compuesto de Formula I:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

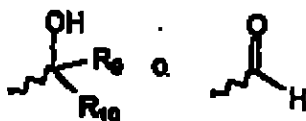
R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;

ABB

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF₃, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

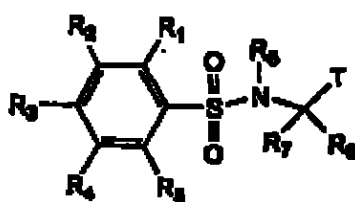
En donde:

- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R₁ a R₅ es un halógeno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

20. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 19.

21. Un compuesto de Formula I:



I

En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo menor y cicloalquilo;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo, CH (alquilo menor)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo; o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



En donde:

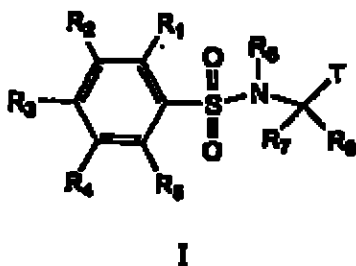
- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es N=N y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es N=N y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, R_3 es halógeno y R_7 es H, entonces R_8 es alquilo C_5 a C_8 , o R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado basado en carbono;
- (vii) cuando cada uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es H, y R_1 y R_2 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, entonces R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH (alquilo menor)-2-furano, CH (alquilo menor)-4-metoxifenilo; CH (alquilo menor) fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;
- (viii) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, y R_3 es halógeno, entonces R_7 y R_8 no son ambos CH_3 ; y
- (ix) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno, a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 21.

AdA

23. Un compuesto de Formula I:



En donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

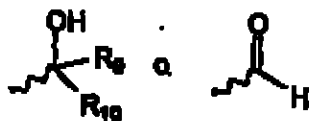
o

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 cicloalquilo, CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, CF₃, alquenilo sustituido con metilo, alquinilo menor, cicloalquilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo menor, alquenilo menor, fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R₅ es un metoxi; R₂ es halógeno y R₁, R₃ y R₄ son H;**
- (ii) cuando R₅ es un metilo; R₁ es halógeno y R₂, R₃ y R₄ son H;**
- (iii) cuando R₄ es un amino; R₃ es halógeno y R₁, R₂ y R₅ son H;**
- (iv) cuando R₂ es N=N y R₁ es O; R₂ está enlazado a R₁ para formar un anillo heterocíclico;**
- (v) cuando R₄ es N=N y R₅ es O; R₄ está enlazado a R₅ para formar un anillo heterocíclico; y**
- (vi) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es halógeno a menos que R₁ y R₂; R₂ y R₃; R₄ y R₅; o R₃ y R₄ estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;**

o una sal, metabolito, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

24. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 23.

~~472~~
171



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|--|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | ☒ 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ☒ 1 |
| ◆ Descripción de la invención | ☒ 40 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | ☐ |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | ☒ 2 |

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Caudia M Neva
Firma Responsable

Fecha _____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH Y ARQUILE, INC.

12325

No de Expediente	05-582
Solicitud internacional	PCT/US03/18198
Fecha límite inicio fase nacional	2005-01-11
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe adjuntar la traducción de las modificaciones efectuadas a la solicitud, previas a la fecha límite para ingreso a fase nacional

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
04 FEB. 2005
202063

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 83000562 00000002 Folios: 37
 Fecha (AMD): 2005-03-14 16:41:41
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
 SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH y ARQULE, INC.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para
"FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILIODES".-Clase A61K 31/18.-Expediente
número 05-000.582.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 4 de Febrero de 2005.
2. Por medio del presente, me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen de sus derechos sobre el mismo a favor de las sociedades solicitantes **WYETH y ARQULE, INC.**, debidamente apostillados y junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 9707, 9708, 9709, 9710 y 9711, debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 333930, 333931, 333932, 333933 y 333934 de 8 de Marzo de 2005.
3. De igual manera, me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones efectuadas a la solicitud, previas a la fecha límite para ingreso a la Fase Nacional, fueron presentadas ante la Oficina Europea de Patentes con el objeto de servir como capítulo reivindicatorio base para la búsqueda suplementaria Europea y los exámenes subsecuentes, de acuerdo al trámite establecido en la Convención Europea de Patentes, tal y como consta en la comunicación enviada por el agente en Europa de las sociedades solicitantes a la Oficina Europea de

Patentes, el pasado 30 de noviembre de 2004, copia de la cual adjunto al presente escrito.

Es así como, las mencionadas modificaciones al capítulo reivindicatorio no son aplicables para la solicitud de patente actualmente en trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia.

4. Así mismo, anexo al presente acompaño fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, del documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de **ARQULE, INC**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Woburn, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.

5. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ARQULE, INC**, otorgado a favor de la SUSCRITA (ALICIA LLOREDA) y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ, de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

6. Con el texto del documento mencionado presento, así mismo, fotocopias, debidamente autenticadas por Notario Público, de:

- a) Certificación Notarial expedida el 11 de Enero de 2005, que acredita la existencia y representación del solicitante;
y,

- b) Traducción Oficial No. 2005-02-08-070, correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 313666 de 9 de Febrero de 2005.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Este documento público

2. fue suscrito por **MARILYN WINKLER**

3. quien actúa en capacidad de : **Notaria Pública de NEW JERSEY**

4. lleva el sello de: **MARILYN WINKLER, NOTARIA**

Certificado

5. en TRENTON, NEW JERSEY

6. hoy **23 de febrero de 2005.**

7. por John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY.

8. No. A219742

9. **SELLO DORADO OBLEA**

10. Firma:

John E. McCormac

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN
LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN, TEL. 218
1007 - 823 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319.274 BOGOTA

TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9707

María Mercedes Uricoechea T.
María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada 2
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

333930
Flora Uncoachea
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 A 11:37
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9707 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uriceochea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 4 de marzo de 2005.

TRASPASO DE INVENCION DE PATENTE: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES (SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION) a WYETH y ArQule CON TRADUCCION A ESPAÑOL.
Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO FIRMADO POR (INVENTORES)

1. Anthony Frank Kreft
2. Dennis Martin Kubrak

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Hoy 11 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. Anthony Frank Kreft quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Marilyn Winkler. Notaria Pública – Estado de New Jersey. Mi comisión vence el 1/25/2007.

Hoy 11 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. Dennis Michael Kubrak quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Marilyn Winkler. Notaria Pública – Estado de New Jersey. Mi comisión vence el 1/25/2007.

LEGALIZACION

1
María Mercedes Uriceochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

2

178

9707

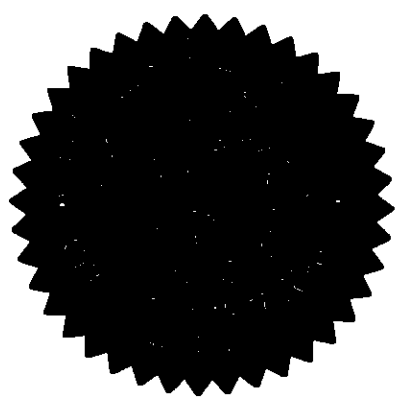
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF FEBRUARY 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A219742
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

The undersign,

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

domiciled in

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Renfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amandray Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 181 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

hereby state under oath to be co-Inventors of
the invention entitled SUBSTITUTED
HENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA
AMYLOID PRODUCTION

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Wyeth

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, United States
of America

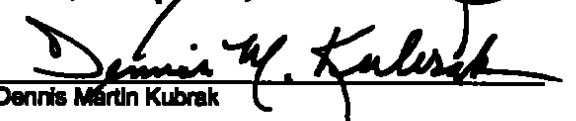
AND

ArQuile Inc.

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at 19
Presidential Way, Woburn, MA 01801, United States of
America

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporations hereby are enabled to apply,
in their names, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature of inventors:


Anthony Frank Kreft

Dennis Martin Kubrak

Los abajo firmados

1. Anthony Frank Kreft 2. Derek Cecil Cole 3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock 5. Kristina Martha Kutterer 6. Dennis Martin Kubrak 7. Charles William Mann 8. William Jay Moore 9. David Scott Casebier

Domiciliado en

- 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA 2. 14 Renfrew Road New City, NY 10958 USA 3. 2 Amandray Way, Ayer, MA 01432 USA 4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA 5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA 6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA 7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA 8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA 9. 181 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de

FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILIOIDES

Declaramos así mismo que cedamos y transferimos

sin reserva ni limitación, a favor de

Wyeth Y ArQuile Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad

con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, y 19
Presidential Way Woburn, MA 01801, Estados Unidos de
América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que
la citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 11 días del mes de Febrero
de 2005 , compareció personalmente ante mí,
Notario Público, Anthony Frank Kieft

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 11th day of February
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Anthony Frank Kieft

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public Marilyn Winkler
MARILYN WINKLER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES 1/25/2007

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 11 días del mes de Febrero
de 2005 , compareció personalmente ante mí,
Notario Público, Dennis Michael Kubrak

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 11th day of February
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Dennis Michael Kubrak

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public Marilyn Winkler
MARILYN WINKLER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES 1/25/2007

f

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9708 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 4 de marzo de 2005.

TRASPASO DE INVENCIÓN DE PATENTE: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES (SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION) a WYETH y ArQule Inc. CON TRADUCCIÓN A ESPAÑOL. Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO FIRMADO POR (INVENTORES)

1. Derek Cecil Cole – 2/9/05
2. Kristina Martha Kutterer - 2/9/05
3. Joseph Raymond Stock – 2/9/05

RECONOCIMIENTOS NOTARIALES

Hoy 9 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. Derek Cecil Cole quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Janice A. White. Notaria Pública – Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604 – Calificada en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 12-26-06

Hoy 9 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, la Sra. Kristina Martha Kuterer quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

 **María Mercedes Uricoechea T.**
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Janice A: White. Notaria Pública – Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604 – Calificada en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 12-26-06

Hoy 9 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. Joseph Raymond Stock quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Janice A: White. Notaria Pública – Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604 – Calificada en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 12-26-06.

LEGALIZACIONES

**ESTADO DE NUEVA YORK
CONDADO DE ROCKLAND**

LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS LLEVAN SELLO EN RELIEVE

Yo, EDWARD GORMAN, Secretario de Condado y Secretario Asistente de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Rockland, una Corte de Registro, con sello,

POR LA PRESENTE CERTIFICO que JANICE A. WHITE, cuyo nombre se ha suscrito a la declaración adjunta, certificado o prueba de reconocimiento, era en la fecha de tomar el mismo, una NOTARIA PUBLICA en y para el Estado de Nueva York, debidamente comisionada, juramentada y calificada para actuar como tal; que conforme a la ley, en mi oficina se ha radicado una comisión o un certificado de su carácter oficial, junto con su firma autógrafa; que en la fecha de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizada para hacerlo; que reconozco la escritura de dicha NOTARIA PUBLICA o que he comparado la firma en el documento

 **María Mercedes Uricoechea T.**
Traductora Juramentada²
Resolución 10607/81 Minjusticia

adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina y creo que esa firma es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago colocar mi sello oficial, hoy 16 de febrero de 2005.

(FIRMA Y SELLO) EDWARD GORMAN.

Secretario de Condado y Secretario Asistente de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York

* * * * *

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. fue suscrito por Edward Gorman
3. quien actúa en capacidad de Secretario de Condado
4. lleva el sello del Condado de Rockland

Certificado

4. en Albany, Nueva York
6. hoy 28 de febrero de 2005
7. por el Subsecretario Especial de Estado del Estado de Nueva York
8. No. A 133605 E
9. Sello
10. Firma
Daniel E. Shapiro

Subsecretario Especial de Estado

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319.274 BOGOTÁ

TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DICIEMBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9708

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81

11.
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

333931
Alfonso Uribeacosta
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2605 MAR -8 A 11: 37

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

wy et 11 (2)
DS-ao-S82
184

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Edward Gorman

3. acting in the capacity of County Clerk

4. bears the seal/stamp of the county of Rockland

Certified

5. At Albany, New York

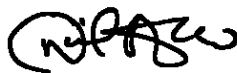
6. the 28th day of February 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-133605E

9. Seal/Stamp

10. Signature



Daniel E Shapiro

Special Deputy Secretary of State

7

ASSIGNMENT

TRASPAS

185

The undersign,

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

domiciled in

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Renfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amendrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 181 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

hereby state under oath to be co-inventors of the invention entitled SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Wyeth

A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America domiciled at Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, United States of America

AND

ArQuile Inc.

A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America domiciled at 19 Presidential Way, Woburn, MA 01801, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporations hereby are enabled to apply, in their names, for the corresponding patent in the

Republic of Colombia.

Signature of Inventors:

 2/9/05
Derek Cecil Cole

 2/09/05
Kristina Martha Kutterer

 2/9/05
Joseph Raymond Stock

Los abajo firmados

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

Domiciliado en

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Renfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amendrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 181 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de

FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

Wyeth Y ArQuile Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, y 19 Presidential Way Woburn, MA 01801, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF NEW YORK
COUNTY OF ROCKLAND

ATTACHED DOCUMENT BEARS EMBOSSMENT

186

I, EDWARD GORMAN, County Clerk and Acting Clerk of the Supreme Court of the State of New York in and for
Rockland County, the same being a Court of Records having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT:

JANICE A. WHITE

whose name is subscribed to the deposition certificate of acknowledgement or proof of the annexed instrument was, at the time of taking same, a
NOTARY PUBLIC in the State of New York; duly commissioned, sworn and qualified to act as such throughout the state of New York; that pursuant to a law
commission, or a certificate of his/her appointment and qualifications, and his/her signature have been filed in my office. As such NOTARY PUBLIC he/she
was authorized by the laws of New York to administer oaths and affirmations, receive and certify the acknowledgement or proof of deeds, mortgages, powers
of attorney and other written instruments for lands, tenements and hereditaments to be read in evidence or recorded
in this state, to protest notes and to take and certify affidavits and depositions; and that I am well acquainted with the
handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his
signature deposited in my office, and believe that the signature is genuine IN WITNESS WHEREOF I have hereunto
set my hand and affixed my official seal to this 16 day of FEBRUARY 2005

(seal)

Edward Gorman
County Clerk and Acting Clerk
Supreme Court of Rockland County

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 9 días del mes de Febrero
de 2005, compareció personalmente ante mí,
Notario Público, Derek Cecil Cole

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 9 días del mes de Febrero
de 2005, compareció personalmente ante mí,
Notario Público, Kristina Martha Kutterer

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 9 días del mes de Febrero
de 2005, compareció personalmente ante mí,
Notario Público, Joseph Raymond Stock

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 9th day of February,
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Derek Cecil Cole

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 9th day of February,
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Kristina Martha Kutterer

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 9th day of February,
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Joseph Raymond Stock

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9709 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 4 de marzo de 2005.

TRASPASO DE INVENCION DE PATENTE: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES (*SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION*) a WYETH y ArQule Inc. CON TRADUCCIÓN A ESPAÑOL. Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO FIRMADO POR (INVENTOR)

1. David Scott Casebier

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

MANCOMUNIDAD DE MASSACHUSSETS – Middlesex – Juramentado y suscrito.

Suscrito ante mí, hoy 10 de febrero de 2005. LAURA S. DOWLING, Notaria Pública. Mi comisión vence el 30 de mayo de 2008

(FIRMA Y SELLO SECO) (SELLO DORADO DE OBLEA)

LEGALIZACIÓN

LA MANCOMUNIDAD DE MASSACHUSSETTS

William Francis Galván
Secretario de la Mancomunidad

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público


María Mercedes Uricechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

13

2. fue suscrito por Sra. Laura S. Dowling
3. quien actúa en capacidad de: Notaria Pública
4. lleva el sello de Estado de Massachussets, cuya comisión vence el 30 de mayo de 2008

Certificado

5. en Boston, Massachusetts.
6. hoy 17 de febrero de 2005
7. por el Secretario de la Mancomunidad
8. No. 1049817
9. Sello de la Mancomunidad
10. Firma

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTA
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DÍCE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9709

Maria Mercedes Uricechea T.
María Mercedes Uricechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

16
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

333932
Para Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 MAR -8 A 11:37

rico
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

01/11

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America

This public document

2. **has been signed by:** Laura S. Dowling

3. **acting in the capacity of:** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of:**
the State of Massachusetts, whose commission expires on May 30, 2008

Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts

6. **the:** 17 February, 2005

7. **by:** the Secretary of the Commonwealth

8. **No.:** 1049817

9. **Seal/stamp:**

Great Seal of the Commonwealth

10. **Signature:**



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



ASSIGNMENT

TRASPASO

191

The undersign,

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

domiciled in

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Ranfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

hereby states under oath to be an inventor of
the invention entitled SUBSTITUTED
PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA
AMYLOID PRODUCTION

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Wyeth

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, United States
of America

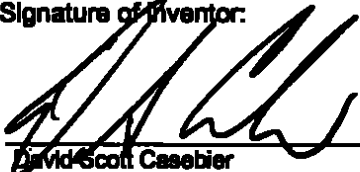
AND

ArQuile Inc.

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at 19
Presidential Way, Woburn, MA 01801, United States of
America

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporations hereby are enabled to apply,
in their names, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature of Inventor:


David Scott Casebier

Los abajo firmados

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

Domiciliado en

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Ranfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de

**FENYLSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILIOIDES**

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos

sin reserva ni limitación, a favor de

Wyeth Y ArQuile Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domicillada en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, y 19
Presidential Way Woburn, MA 01801, Estados Unidos de
América**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que
la citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia

X

192

CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los 10th días del mes de February
de 2005, compareció personalmente ante mí,
Notario Público, David Scott Casebler

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

On this 10th day of February
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, David Scott Casebler

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

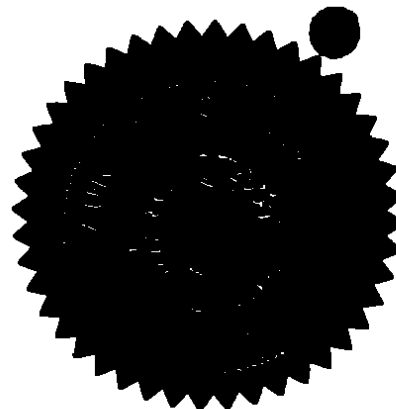
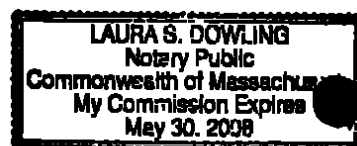
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
Middlesex ss.

Subscribed and sworn to before me this

10th day of February 2005



Laura S. Dowling
Notary Public



2

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9710 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uriceochea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 4 de marzo de 2005.

TRASPASO DE INVENCIÓN DE PATENTE: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES (*SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION*) a WYETH y ArQule Inc. CON TRADUCCIÓN A ESPAÑOL. Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO FIRMADO POR (INVENTOR)

1. Kevin Roger sollar

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de MA. Condado De Worcester. Suscrito ante mí, hoy 11 de febrero de 2005. Notaria Pública. MARY E. TERVO-McDONALD - Notaria Pública, Mancomunidad de Massachussets. Mi comisión vence el 12 de mayo de 2011

(FIRMA Y SELLO SECO) (SELLO DORADO DE OBLEA)

LEGALIZACIÓN

LA MANCOMUNIDAD DE MASSACHUSSETTS

William Francis Galván
Secretario de la Mancomunidad

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. fue suscrito por Sra. Mary Elizabeth Tervo-McDonald

María Mercedes Uriceochea T.
María Mercedes Uriceochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

3. quien actúa en capacidad de: Notaria Pública
4. lleva el sello del Estado de Massachussets, cuya comisión vence el 12 de mayo de 2011

Certificado

4. en Boston, Massachusetts
6. hoy 17 de febrero de 2005
7. por el Secretario de la Mancomunidad
8. No. 1049818
9. Sello de la Mancomunidad
10. Firma

William Francis Galvin
Secretario de la Mancomunidad

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTA
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9710


María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

18

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

333933
Diana Uncoachea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2065 MAR - 8 A 11: 37

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

wyeth
05-000-582

④ 195

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

01-7-10

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Mary Elizabeth Tervo-McDonald

3. *acting in the capacity of:* Notary Public

4. *bears the seal/stamp of:*
the State of Massachusetts, whose commission expires on May 12, 2011

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts

6. *the:* 17 February, 2005

7. *by:* the Secretary of the Commonwealth

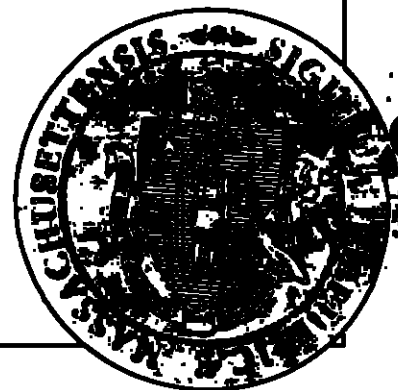
8. *No.:* 1049818

9. *Seal/stamp:* Great Seal of the Commonwealth

10. *Signature:*

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



ASSIGNMENT

The undersign,

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebier

domiciled in

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Renfrew Road New City, NY 10958 USA
3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

hereby states under oath to be an inventor of
the invention entitled SUBSTITUTED
HENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA
AMYLOID PRODUCTION

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Wyeth

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, United States
of America

AND

ArQuile Inc.

A corporation organized and existing under the laws of the
State of Delaware, United States of America domiciled at 19
Presidential Way, Woburn, MA 01801, United States of
America

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporations hereby are enabled to apply,
in their names, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature of inventor:


Kevin Roger Woller

TRASPASO

Los abajo firmados

- Anthony Frank Kreft 2. Derek Cecil Cole 3. Kevin Roger Woller
1. 4. Joseph Raymond Stock 5. Kristina Martha Kutterer 6. Dennis
Martin Kubrak 7. Charles William Mann 8. William Jay Moore 9.
David Scott Casebier

Domiciliado en

- 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA 2. 14 Renfrew Road New
1. City, NY 10958 USA 3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA 4.
439 High Street, Monroe, NY 10950 USA 6. 624 Campbell Place,
Westwood, NJ 07675 USA 6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA
19134 USA 7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA 8.
108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA 9. 161 Ember Lane,
Carlisle, MA 01741 USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de
FENYLSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILIOIDES

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Wyeth Y ArQuile Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, y 19
Presidential Way Woburn, MA 01801, Estados Unidos de
América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que
la citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

197

A los días del mes de
de 2005 , compareció personalmente ante mí,
Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

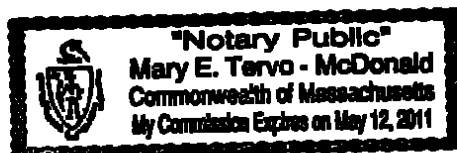
On this day of
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Kevin Roger Woller

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

State of MA, County of Worcester
Signed before me on this 11 day
of Feb, 2005 by
Notary Public Mary E. Tervo-McDonald

Mary E. Tervo-McDonald



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9711 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 4 de marzo de 2005.

TRASPASO DE INVENCION DE PATENTE: FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCION DE BETA AMILOIDES (SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION) a WYETH y ArQule Inc. CON TRADUCCION A ESPAÑOL. Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO FIRMADO POR (INVENTORES)

1. Charles William Mann
2. William Jay Moore

RECONOCIMIENTOS NOTARIALES

Hoy 8 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. William Jay Moore quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Cynthia J. Tagliaferi. Notaria Pública – Collegeville – Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 19 de septiembre de 2006.

(SELLO EN RELIEVE)

Hoy 9 de febrero de 2005, compareció ante mí, una Notaria Pública, el Sr. Charles William Mann quien sé que es la persona descrita y quien firmó el documento adjunto y quien reconoció ante mí haberlo hecho para los usos y propósitos que se indican allí.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) Cynthia J. Tagliaferi. Notaria Pública – Collegeville – Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 19 de septiembre de 2006.

(SELLO EN RELIEVE)

María Mercedes Uricechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Min. Justicia

200
199

LEGALIZACIÓN

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. fue suscrito por CYNTHIA J TAGLIAFERI

3. quien actúa en capacidad de: Notaria Pública

4. lleva el sello de CYNTHIA J TAGLIAFERI, NOTARIA PÚBLICA,
CONDADO DE MONTGOMERY, MANCOMUNIDAD DE PENNSYLVANIA

Certificado

4. en Harrisburg, Pennsylvania

6. hoy 16 de febrero de 2005

7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania

8. No. 200505593

9. Sello

10. Firma

Pedro A. Cortés

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

5. País: Estados Unidos de América

Este documento público

6. fue suscrito por CYNTHIA J TAGLIAFERI

7. quien actúa en capacidad de: Notaria Pública

4. lleva el sello de CYNTHIA J TAGLIAFERI, NOTARIA PÚBLICA,
CONDADO DE MONTGOMERY, MANCOMUNIDAD DE PENNSYLVANIA

María Mercedes Uricoechea
María Mercedes Uricoechea
Traductora Juramentada
Resolución 10627/81 G. de Justicia

27

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

333934
Ramón Urcochea
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2665 MAR - 8 A 11: 38
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
ECOGOTA D.C.

200
200

Certificado

8. en Harrisburg, Pennsylvania 6. hoy 16 de febrero de 2005
7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
8. No. 200505594
9. Sello 10. Firma
Pedro A. Cortés

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS
DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DICIEMBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9711


María Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

05-100-...
Wyeth

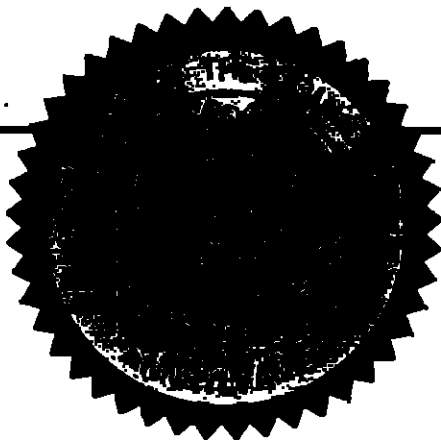
201
9211

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by CYNTHIA J TAGLIAFERI
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp CYNTHIA J TAGLIAFERI, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 16th day of February, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200505593
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified

Pedro A. Cortés
Pedro A. Cortés



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by CYNTHIA J TAGLIAFERI
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp CYNTHIA J TAGLIAFERI, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 16th day of February, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200505594
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

203 *gfb*

The undersign,

1. Anthony Frank Kreft
2. Derek Cecil Cole
3. Kevin Roger Woller
4. Joseph Raymond Stock
5. Kristina Martha Kutterer
6. Dennis Martin Kubrak
7. Charles William Mann
8. William Jay Moore
9. David Scott Casebler

domiciled in

1. 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA
2. 14 Renfrew Road New City, NY 10956 USA
3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA
4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA
5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA
6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA
7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA
8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA
9. 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

hereby state under oath to be co-inventors of the invention entitled SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Wyeth

A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America domiciled at Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, United States of America

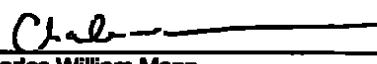
AND

ArQuile Inc.

A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America domiciled at 19 Presidential Way, Woburn, MA 01801, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporations hereby are enabled to apply, in their names, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Signature of inventors:


Charles William Mann


William Jay Moore

Los abajo firmados

- Anthony Frank Kreft 2. Derek Cecil Cole 3. Kevin Roger Woller
1. 4. Joseph Raymond Stock 5. Kristina Martha Kutterer 6. Dennis Martin Kubrak 7. Charles William Mann 8. William Jay Moore 9. David Scott Casebler

Domiciliado en

- 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 USA 2. 14 Renfrew Road New City, NY 10956 USA 3. 2 Amandrey Way, Ayer, MA 01432 USA 4. 439 High Street, Monroe, NY 10950 USA 5. 624 Campbell Place, Westwood, NJ 07675 USA 6. 3231 Gaul Street, Philadelphia, PA 19134 USA 7. 122 South Fifth Street, North Wales, PA 19454 USA 8. 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 USA 9. 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741 USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de
FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILOIDES

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

Wyeth Y ArQuile Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, y 19 Presidential Way Woburn, MA 01801, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Febrero
de 2005, comparció personalmente ante mí,
Notario Público, William Jay Moore

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 8th day of Feb.
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, William Jay Moore

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public



CERTIFICADO NOTARIAL

A los 9 días del mes de Febrero
de 2005, comparció personalmente ante mí,
Notario Público, Charles William Mann

a quien doy fé de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 9th day of Feb.
2005 personally appeared before me, a Notary
Public, Charles William Mann

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and he/she duly acknowledged to me
that he/she executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public



205

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-02-08-070
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

The Commonwealth de Pennsylvania

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

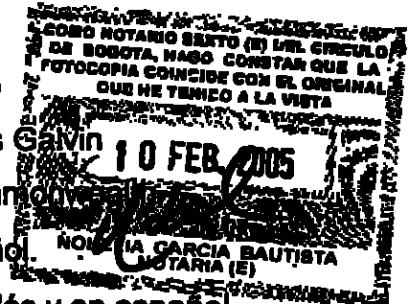
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Diane M. Souza
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de
el Estado de Massachusetts, cuya comisión expira el 26 de junio de 2005

Certificado

5. en Boston, Massachusetts
6. el día 25 de enero de 2005
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1044498
9. Sello/Estampilla
Sello dorado
10. Firma: (ilegible)
William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth



Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.
Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Diane M. Souza
Notario Público
Commonwealth of Massachusetts
Mi Comisión Expira el 26 de junio de 2009

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 08 de febrero de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -9 A 10:43

nos

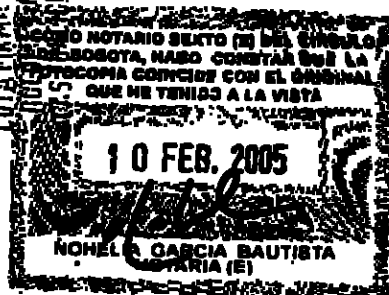
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

31366h

Andrés Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
ENCUENTRO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

206

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Diane M. Souza

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of:

the State of Massachusetts, whose commission expires on Jun 26 2005

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 25 January, 2005

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1044498

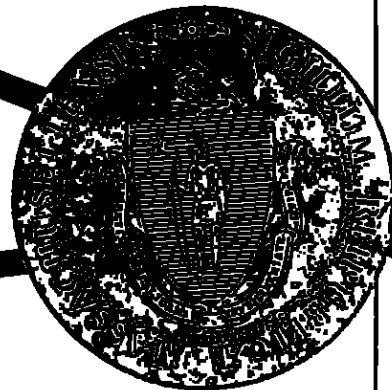
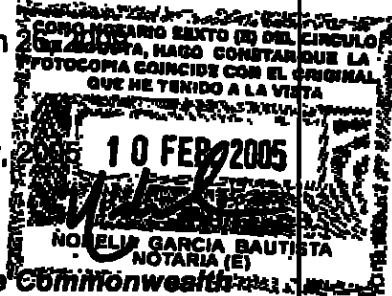
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



Los abajo firmados,

ArQule Inc.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

19 Presidential Way

Woburn, Massachusetts 01801 Estados Unidos de América.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; Instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

ArQule Inc.

A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, USA.

19 Presidential Way

Woburn, Massachusetts 01801 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to the authorities all that may be required, to appeal and to take all the steps that may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Date: Jan. 11, 2005

by: J. David Jacobs
Vice President, General Counsel and Secretary

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de Massachusetts
Condado de Middlesex
Hoy 11 de Enero de 2005, compareció
J. David Jacobs, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
éles Vicepresidente, Asesor y Secretario
General de ArQule Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Woburn, Condado de Middlesex Commonw.
Estado de Massachusetts, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Dover
Estado de Delaware, con fecha 21 Dic, 1993
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

(Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of Massachusetts
County of Middlesex

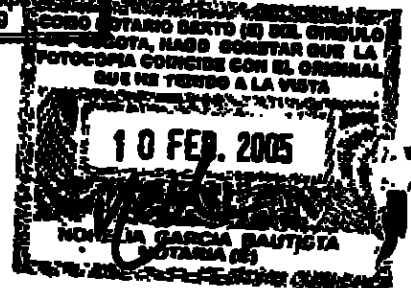
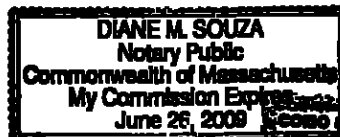
(ss

On this 11th day of January 2005,
personally came J. David Jacobs
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Vice President, General Counsel and Secretary of
ArQule Inc.
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of Delaware,
United States of America, domiciled at the City of
Woburn, County of Middlesex, Commonwealth
State of Massachusetts, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

Certificate

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed
at city of Dover
State of Delaware
under date of December 21, 1993
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Diane M. Souza
Notary Public



BROMHEAD JOHNSON

CHARTERED PATENT AGENTS EUROPEAN PATENT ATTORNEYS TRADE MARK ATTORNEYS

EPO - Munich
79

06. Dez. 2004

KINGSBOURNE HOUSE
229-231 HIGH HOLBORN
LONDON WC1V 7DP

Telephone: +44 (0)20 7405 0388
Fax: +44 (0)20 7831 9828
E-mail: mail@bromhead-johnson.com

Partners

Stephen G Hale MA (Consult) CPA EPA
David J Gough MA (Consult) CPA EPA MTMA
Ravi T Manojan MA (Consult) CPA EPA MTMA
Michael D Spencer MSc PhD CEng CChem CPA EPA MTMA
William B Harman BSc ACCI CPA EPA

Assisted by

Caroline L Rose MA (Consult) MA (JCL)
Sonia Simon MChem (Pharm)
Christopher S Aldridge BSc (Hons)

Randall R Marsh (Accountant)

European Patent Office
D-80298 München
Germany

Our Ref SGH/adss

Your Ref

30th November 2004

Dear Sirs

Application No 03736965.9 -
Conversion of PCT/US03/18198
Wyeth et al (AHPAQ36AEPO)

I file herewith Forms 1200 and 1002 for this application.

I also file an amended set of claims and ask that the amended set be used as the basis for the supplementary European search and subsequent examination.

In the amended set of claims original claims 1 and 10 have been cancelled entirely, original claims 3-9 have been amended to refer only to original claim 2 rather than to original claim 1 or 2, and original claims 14, 16, 18, 20, 22 and 24 have been replaced by a single claim at the end of the set appendant to any of original claims 13, 15, 17, 19, 21 and 23. The surviving claims have been renumbered, the appendancy of renumbered claims 3-8 has been amplified and the punctuation of the claims has been adjusted. None of these changes adds subject-matter and I submit that there has been no contravention of Article 123(2)EPC. A total of seven extra claims fees will be paid.

Yours truly



SG HALE

Encs

Traducción de una carta de BROMHEAD JOHNSON

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Alemania

Nuestra Ref. SGH/adss

Su Ref. 30 Nov. 2004

Estimados señores,

Señores,

Solicitud No. 03736965.9
Modificación del PCT/US03/18198
Wyeth et al (AHPAQ36AEPO)

En virtud del presente presento capítulo reivindicatorio y solicito que el capítulo sea usado como base para la búsqueda suplementaria Europea y para exámenes subsecuentes.

En el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 1 y 10 fueron canceladas en su totalidad; las reivindicaciones originales 3-9 fueron enmendadas sólo para referirse a la reivindicación 2 en vez de la reivindicación original 1 ó 2, y las reivindicaciones 14,15, 18, 20, 22 y 24 fueron reemplazadas por una reivindicación única al final del capítulo anexo a cualquiera de las reivindicaciones originales 13,15,17,19, 21 y 23. Las reivindicaciones que permanecen han sido renumeradas, el anexo de las reivindicaciones renumeradas 3-8 fueron amplificadas y la puntuación de las reivindicaciones fue ajustada. Ninguno de estos cambios agrega el objeto y lo que yo presento no revela contravención del Artículo 123(2) EPC. Se pagará gastos por siete reivindicaciones extras.

Cordialmente
SG HALE