

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

778
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-032254-00007-0000

Fecha: 2009-07-15 16:28:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 20

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05032254
Asunto : Solicitud de Patente para **ACETIL 2-HIDROXI-1,3-DIAMINOALCANOS**
Solicitante : ELAN PHARMACEUTICALS, INC AND PHARMACIA & UPJOHN LLC
Clase : A61K, A61K 031/040, A61K 031/044, C07C 233/036, C07C 235/010
Fecha de Presentación: 8 DE ABRIL DE 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número **4486** notificado por fijación en lista de 17 de abril de 2009.

2. Mediante oficio número 4486 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

"Las reivindicaciones 1, 5, 10 no son concisas y resultan amplias y especulativas..."

CAVELIER

ABOGADOS

"...la característica esencial de las moléculas que corresponden a la estructura de la fórmula I no es representativa, ni define todas las posibilidades de los compuestos que se pueden obtener una vez se procede a realizar las sustituciones respectivas en dicha estructura."

"La reivindicación 13 no es concisa ya que se habla de un método para preparar un compuesto de fórmula I, mas sin embargo, no se especifican materiales de partida, condiciones, etapas, reactivos. Es decir no se define ninguna característica técnica que defina al método como tal.

Solicita ese Despacho corregir la nomenclatura, debido a un orden incorrecto en la traducción de algunos sustituyentes.

Finalmente, señala que la reivindicación 14 no es patentable por tratarse de un uso.

2.2 NOVEDAD

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

"[los] compuestos específicos de la anterioridad D1 son iguales a los compuestos de la presente solicitud. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud y la reivindicación 1 de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber mas compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes".

"Como se observa, el elemento característico del metodo de preparación reivindicado en 13 era conocido en D1 y está

comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera NO cumple con el requisito de novedad".

3. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende dieciocho (18) reivindicaciones.

Con el propósito de atender las observaciones realizadas por ese Despacho, el nuevo pliego está basado en las siguientes realizaciones de la memoria descriptiva:

Reivindicación #	Modalidad	Ubicación en la publicaciones internacional WO04024081
1	A-III-1	Pg 55
	A-I	Pg 38
	A-IV-1	Pg 62
2	A-III-2	Pg 55
3	A-III-3	Pg 55
4	A-III-4	Pg 56
5	A-III-5	Pg 56
6	A-III-6a	Pg 56
7	A-IV	Pg 62
8	A-IV-1	Pg 62
9	A-IV-2	Pg 62
10	A-V	Pg 62

CAVELIER
ABOGADOS

11	A-VI	Pg 63
12	A-VII	Pg 63
13	A-VIII	Pg 64
14	Reivindicación original 12	
15	Esquema 1	Pg 85
16	Esquema 1	Pg 85
17	Esquemas 1 y 2	Pgs 85-86
18	Esquema 1	Pg 85

La nueva reivindicación 1 es derivada de la realización A-II-1 (que depende de la modalidad A-1), junto con los elementos de otras modalidades que dependen de la realización A-I.

Atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta que los grupos funcionales R_c y R_d pueden ser -H en cada caso, porque los grupos funcionales R_c y R_d eran opcionales en la realización A-I. Adicionalmente, R_a y R_b pueden ser -h por cuanto los grupos funcionales R_a y R_b podían ser -H en la realización A-IV-1, la cual depende la modalidad A-III. Mayor sustento para esta interpretación se encuentra en los ejemplos y en compuestos individualmente mencionados.

La nueva cláusula 14 corresponde a la reivindicación originalmente presentada 12, y ha sido modificada mediante la eliminación de compuestos no comprendidos en la nueva reivindicación 1.

De acuerdo con lo anterior, respetuosamente ponemos de presente que no se ha ampliado la materia objeto de la solicitud como fue radicada inicialmente.

De otro, lado se ha corregido la nomenclatura de los sustituyentes (por ejemplo C1-C6 alquilo), fue reemplazado por alquilo C1-C6, de acuerdo con la sugerencia del Examinador.

De otro lado, se han incluido definiciones de los sustituyentes mediante la inclusión del nombre de posibles anillos, número de átomos de carbono, y tamaño de los anillos, en cada caso tal como se encuentra sustentado en la memoria descriptiva y reivindicaciones.

Con el nuevo método de las reivindicaciones 15-18 se atienden las objeciones a la concisión y claridad de la anterior reivindicación 13, mediante la inclusión de materiales de partida y etapas del método. Con esta información, mi representada considera que una persona versada en síntesis orgánica podría proveer condiciones y reactivos para las transformaciones. Además las nuevas reivindicaciones comprenden compuestos encontrados en la referencia D1.

La reivindicación 14 fue eliminada.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DEL PLIEGO MODIFICADO

El nuevo juego de reivindicaciones es novedoso frente a D1 por las siguientes razones:

D1 se refiere a compuestos de fórmula general (1)

La parte correspondiente a Rc en D1 no puede ser un anillo tiocromenilo. Por lo tanto, la materia del pliego modificado es nueva.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues el capítulo reivindicatorio se presenta de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada cumpliendo con las disposiciones de los artículos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisión 486.

6. **ANEXOS:**

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por dieciocho (18) reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.
3. Recibo por valor de \$75000 por concepto de las 3 reivindicaciones adicionales a la decimoquinta.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

017 COLO-14692-841-002-7
AMG\AMG\ID-154057\WPC14692
No. M-2009-154057\AMG



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ELAN PHARMACEUTICALS, INC y PHARMACIA & UPJOHN LLC Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 800 Gateway Blvd., South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, y 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos de América, Respectivamente. Domicilio: San Francisco, California, Estados Unidos de América, y Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos de América, Respectivamente. Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.032.254</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	

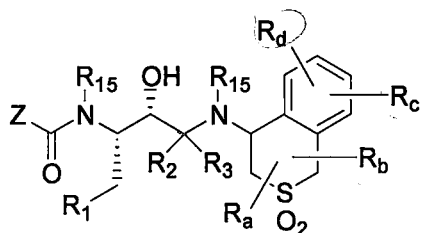
783

6	Comprobante de pago No. 09-48,996		Fecha: 7 de julio de 2009
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$75.000.oo. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	
AMG			

783

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula A-III:



(A-III)

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde

R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , F, $C\equiv N$, OH; o

R_a y R_b y el carbono con el que se ligan forman un ciclo espiral C_3-C_7 ;

R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de alquilo C_1-C_3 , halógeno, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , C_1-C_3 alcoxi y $-NR_5R_6$; H; hidroxilo; halógeno; alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , donde

el grupo de alqueno o alquino se reemplaza opcionalmente por alquilo C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo, SH, ciano, CF_3 , C_1-C_4 alcoxi o NR_5R_6 ;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente a partir de H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_4 ; alqueno C_2-C_6 ; y alquino C_2-C_6 ; o

R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono inclusive; o

R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono inclusive, donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o $-NR_5R_6$; 314

R_5 y R_6 son independientemente H o C_1-C_6 alquilo; 314

R_5 y R_6 y el nitrógeno al que están ligados forman en cada aparición un anillo de heterocicloalquilo de 5 ó 6 componentes;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente a partir de H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de OH, NH_2 , y

~ No es R₃?

halógeno; cicloalquilo (C₃-C₇); -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄ y alquino C₂-C₄;

R₉ es H, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados a partir de -OH, -NH₂ y halógeno; -alqueno C₂-C₄; o -alquino C₂-C₄;

R₁₅ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, o alquilo C₁-C₆;

R₂₁ y R₂₂ son iguales o diferentes y se seleccionan a partir de H; -alquilo C₁-C₆ opcionalmente reemplazado por un sustituto seleccionado a partir de OH y -NH₂; -C₁-C₆ alquilo reemplazado opcionalmente por entre uno, dos o tres grupos que son independientemente -F, -Cl, -Br o -I; -C₃-C₇ cicloalquilo; -(alquilo C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₇); -(alquilo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₃); -alqueno C₂-C₆; -alquino C₂-C₆; una cadena -alquilo C₁-C₆ con un enlace doble y uno triple; arilo; y heteroarilo;

en cada aparición R₅₀ ^{no es R₅₀?} se selecciona independientemente a partir de halógeno, OH, SH, -NR₇R₈, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

donde los grupos de alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo son opcionalmente reemplazados por 1, 2 ó 3 sustitutos independientemente seleccionados a partir de alquilo C₁-C₄, halógeno, OH, SH, -NR₅R₆, CN, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, fenilo, NR₇R₈ y alcoxi C₁-C₄;

Z se selecciona a partir de H; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃, NO₂, CN y NR₅R₆; arilo; heteroarilo; arilo alquilo C₁-C₆; y heteroarilo alquilo C₁-C₆; y donde cada grupo de arilo, heteroarilo, arilo alquilo C₁-C₆ y heteroarilo alquilo C₁-C₆ se reemplaza opcionalmente por 1 ó 2 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₄;

en cada aparición arilo seleccionado a partir de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y indanilo, indenilo, dihidronaftilo o tetralinilo, donde dichos grupos de arilo son opcionalmente reemplazados por uno, dos, tres o cuatro grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de alquilo C_1-C_3 , F, Cl, Br, I, OH, SH y $-NR_5R_6$, $C\equiv N$, CF_3 y alcoxi C_1-C_3 ; o

alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales se reemplaza opcionalmente por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de F, Cl, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 y $-NR_5R_6$; o

halógeno; - alcoxi C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres F; $-NR_{21}R_{22}$; OH; $C\equiv N$; cicloalquilo C_3-C_7 , opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de F, Cl, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 y $-NR_5R_6$; o

$-CO-($ alquilo $C_1-C_4)$; $-SO_2-NR_5R_6$; $-CO-NR_5R_6$; o $-SO_2-($ alquilo $C_1-C_4)$; y

en cada aparición heteroarilo seleccionado a partir de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, pridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahydrofuranilo, isobenzotetrahydrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, pyridopiridinilo, benzotetrahydrofuranilo, benzotetrahydrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, teridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihydrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihydrobencisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cumarinilo, isocumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinilo-N-óxido, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocumarinilo,

dihidroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolilo N-óxido, pirimidinilo N-óxido, piridazinilo N-óxido, pirazinilo N-óxido, quinolinilo N-óxido, indolilo N-óxido, indolinilo N-óxido, isoquinolilo N-óxido, quinazolinilo N-óxido, quinoxalinilo N-óxido, ftalazinilo N-óxido, imidazolilo N-óxido, isoxazolilo N-óxido, oxazolilo N-óxido, tiazolilo N-óxido, indolizininilo N-óxido, indazolilo N-óxido, benzotiazolilo N-óxido, bencimidazolilo N-óxido, pirrolilo N-óxido, oxadiazolilo N-óxido, tiadiazolilo N-óxido, triazolilo N-óxido, tetrazolilo N-óxido, benzotiopiraniilo S-óxido y benzotiopiraniilo S,S-dióxido, donde dicho grupo de heteroarilo se reemplaza opcionalmente por uno, dos, tres o cuatro grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de alquilo C_1-C_3 , F, Cl, Br, I, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 y $-NR_5R_6$; o

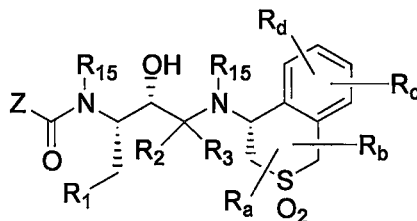
alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales se reemplaza opcionalmente por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_5R_6$; o

halógeno; - alcoxi C_1-C_6 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres -F; $-NR_{21}R_{22}$; -OH; $-C\equiv N$; cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos independientemente seleccionados a partir de F, Cl, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 y $-NR_5R_6$; $-CO-($ alquilo $C_1-C_4)$; $-SO_2-NR_5R_6$; $-CO-NR_5R_6$; o $-SO_2-($ alquilo $C_1-C_4)$.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono inclusive, donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de -O-, -S-, $-SO_2-$ o $-NR_5R_6$. *¿No es R_2 ?*

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono inclusive.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de dos a cinco átomos de carbono inclusive, un grupo seleccionado a partir de -O-, -S-, -SO₂- o -NR₉-.
5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente a partir de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃ y alcoxi C₁-C₄; alqueno C₂-C₆; y alquino C₂-C₆.
6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, F, C≡N, OH; o R_a y R_b y el carbono con el que se ligan forman un ciclo espiral C₃-C₇; y R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo C₁-C₆ opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, SH, C≡N, CF₃, alcoxi C₁-C₃ y -NR₅R₆; H; hidroxilo; halógeno; alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, donde el grupo de alqueno o alquino se reemplaza opcionalmente por alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, SH, ciano, CF₃, alcoxi C₁-C₄ o NR₅R₆.
7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6, de la fórmula A-IV:



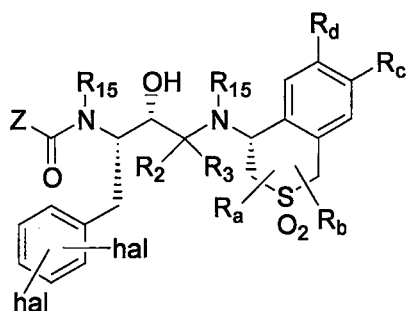
(A-IV).

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁-C₃; R_1 es fenilo, opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 grupos R_{50} ; y

en cada aparición R_{15} se selecciona independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 .

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en donde R_1 es un dihalofenilo.

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 e la fórmula A-V

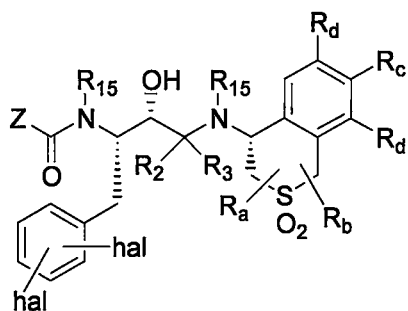


(A-V),

donde

hal en cada aparición se selecciona independientemente a partir de F, Cl, Br y I.

11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 de la fórmula A-VI

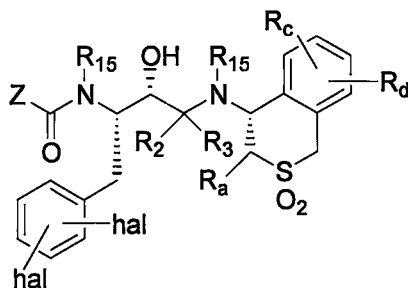


(A-VI),

donde

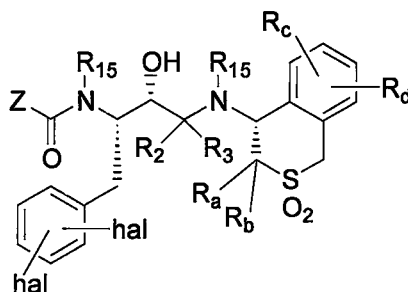
hal en cada aparición se selecciona independientemente a partir de F, Cl, Br y I.

12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 e la fórmula A-VII



(A-VII) .

13 Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 e la fórmula A-VIII

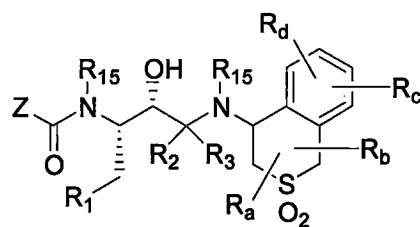


(A-VIII) .

14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, el cuál es
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-([(4R)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino)propil)acetamida; ✓
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-([(4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino)propil)acetamida; ✓
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida; ✓
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida; ✓
- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida; ✓
- N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metilamino-acetamida;
- 2-Amino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida;
- N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-metil-butiramida;
- N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propionamida;

- 1 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-propionamida;
 2 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-butiramida;
 3 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il) amino]-2-hidroxi-propil] acetamida;
 4 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-fenil-acetamida;
 5 { [1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil carbamil]-metil }-metil-carbamato terc-butilo;
 6 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metil-2-metilamino-propionamida;
 7 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4-il) amino]-2-hidroxi-propil] acetamida;
 8 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4-il) amino]-2-hidroxi-propil] acetamida;
 9 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il) amino]-2-hidroxi-propil] acetamida;
 N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il) amino]-2-hidroxi-propil] acetamida;
 N-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1H-imidazol-4-il)-acetamida; ó
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida; ó
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un método para preparar un compuesto de la fórmula A-III

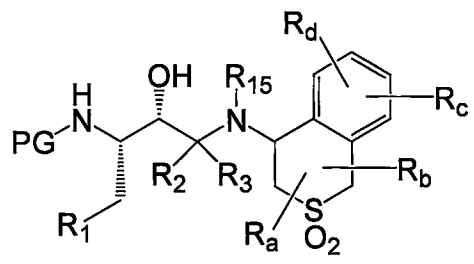


(A-III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z, ^{Ra, Rb, Rc, Rd} X, R₁, R₂, R₃, R₁₅ y R_c son definidos en la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

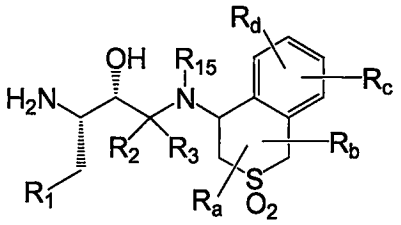
preparación de los intermediarios de fórmula (1)



PG está protegiendo al grupo

(1);

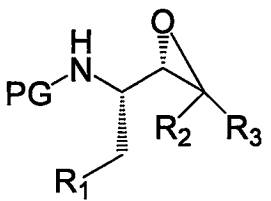
desprotección los intermediarios de fórmula (1) para dar los intermediarios de fórmula (2)



(2); y

acoplamiento con el grupo Z.

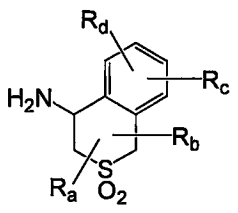
16. El método de la reivindicación 15, que además comprende el paso de:
preparar los intermediarios de fórmula (1) mediante la apertura de un epóxido protegido de fórmula (3)



PG está protegiendo al grupo

(3)

por una amina opcionalmente sustituida de fórmula (4)

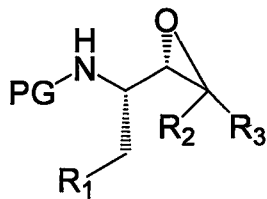


(4)

para dar los compuestos de la fórmula (A-III) en dónde R₁₅ es H.

17. El método de la reivindicación 15, que además comprende los pasos de:

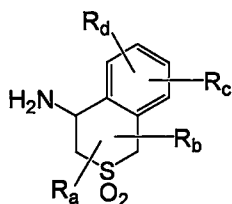
preparar los intermediarios de fórmula (1) mediante la apertura de un epóxido protegido de fórmula (3)



PG está protegiendo al grupo

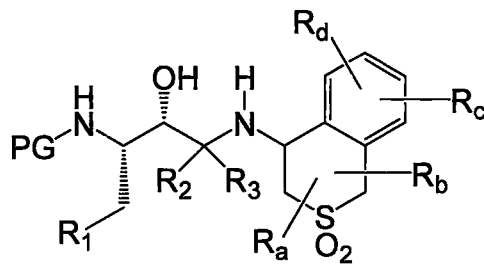
(3)

por una amina opcionalmente sustituida de fórmula (4)



(4)

para dar los intermedios de fórmula (5);



PG está protegiendo al grupo

(5)

alquilación de los intermediarios de fórmula (5) para dar los compuesto de la fórmula (A-III).

18. El método de la reivindicación 15, en dónde Ra, Rb, Rc, and Rd son H.

	metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2333 ✓	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2334 ✓	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2335	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2336 ✗	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido- 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-il]amino}propil)-5- metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2337 ✗	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-hidroxi-etil)-6-isopropil-2,2- dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4- il]amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2338	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(2-hidroxi-etil)-6-isopropil-2,2- dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-

	11] amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2339	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-11] amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2340	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -isotiocromen-4-11] amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> -dipropilisoftalamida
2341	<i>N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3- {[(4 <i>R</i>)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - isotiocromen-4-11] amino}propil)-5-metil- <i>N,N</i> - dipropilisoftalamida

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

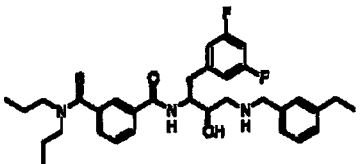
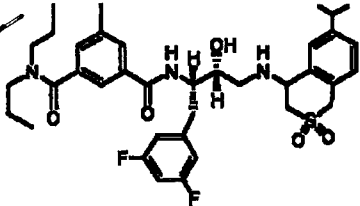
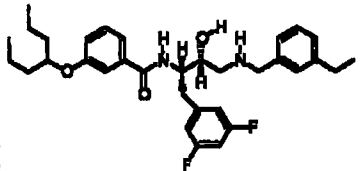
Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

2342	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
------	--

1109

1118

797

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl)-3-[(dipropylamino)carbamoyl]benzamide (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-[(E)-(cianoimino)(dipropilamino)metil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hidroxi-propilo)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotlocroman-4-il)amino]propil)-5-metil-N',N'-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hidroxi-propilo)-3-(1-propilbutoxi)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1119-798

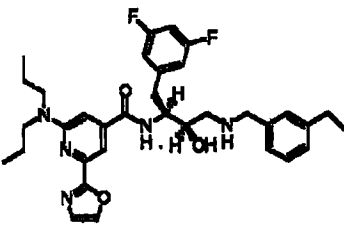
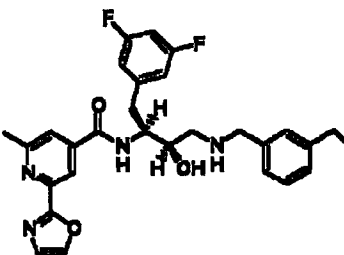
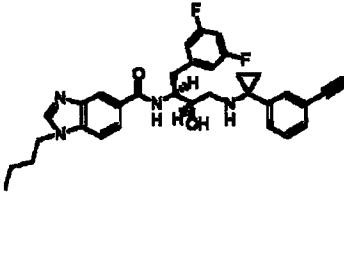
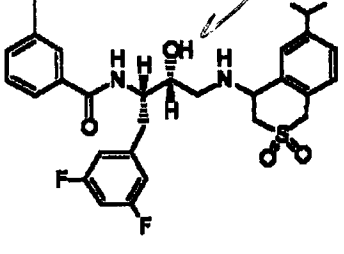
	N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-(((5-ethylpyridin-3-yl)methyl)amino)-2-hidroxi-propilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N³, N³-dipropilisofthalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-((6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino)propil}-5-metil-N³, N³-dipropilisofthalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-etilbenzil)amino)-2-hidroxi-propilo)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**536
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-etilbenzil)amino)-2-hidroxi-propilo)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de	**496

1132
1141

799

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-ethylbenzyl)amino)-2-hidroxi-propilo)-4-(piperidina-1-ilsulfonil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-((6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino)propil)-3-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-([1-(3-etenilfenil)ciclop propil]amino)-2-hidroxi-propilo)-4-(3-metoxipropil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-amino- N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-ethylbenzyl)amino)-2-hidroxi-propilo)-N', N'-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-	

H43
H56800
800

	referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hidroxi-propilo)-2-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclop ropil]amino}-2-hidroxi-propilo)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]propil)-3-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

~~148~~ 1157 801

	2-hidroxipropilo)-6-metil- N¹, N¹-dipropilpiridina-2,4-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N²-(tert-butoxicarbonil)-N¹-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo)-D-norleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N¹-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo)-Dnorleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4R)-6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino)propil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

H49

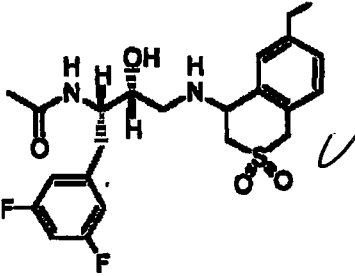
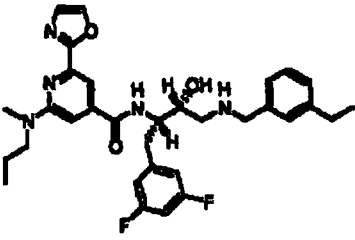
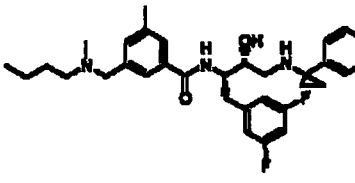
1158 802

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-[[[(4S)-6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-yl]amino]propil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con 4-[[[(4-clorofenil)(metil)amino]sulfonil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-propilo)benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	*** 642.0
	compuesto de ácido fórmico con 4-[(bencil(fenil)amino)sulfonil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-propilo)benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	*** 684.1
	compuesto de ácido fórmico con N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-propilo)-4-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por	***588 .1

1164
1173
803

	(Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-propilo}-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-propilo}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**483. 2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxi-propilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) O ELAN156468	

1165
1174 304 ✓

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((6-ethyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1H-isotiocroman-4-yl)amino)-2-hydroxypropyl)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-((3-ethylbenzyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(methyl(propyl)amino)-6-(1,3-oxazol-2-yl)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-((butyl(methyl)amino)methyl)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-((1-fenilciclopropil)amino)propil)-5-metilbenzamida hidrocloreuro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**550. 3
	3-((butyl(methyl)amino)methyl)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hidroxi-3-((3-isopropilbenzyl)amino)propil)-5-metilbenzamida hidrocloreuro (Elaborado por	**566. 3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02512 A2(51) International Patent Classification⁷: C07C 237/00

(21) International Application Number: PCT/US01/21012

(22) International Filing Date: 29 June 2001 (29.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/215,323	30 June 2000 (30.06.2000)	US
60/252,736	22 November 2000 (22.11.2000)	US
60/255,956	15 December 2000 (15.12.2000)	US
60/268,497	13 February 2001 (13.02.2001)	US
60/279,779	29 March 2001 (29.03.2001)	US
60/295,589	4 June 2001 (04.06.2001)	US

(71) Applicants: ELAN PHARMACEUTICALS, INC.
[US/US]; 800 Gateway Boulevard, So. San Francisco, CA
94080 (US). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
[US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49007 (US).(72) Inventors: MAILLAIRD, Michel; 219 Shorebird Circle,
Redwood Shores, CA 94065 (US). HOM, Court; 82

Ina Court, San Francisco, CA 94112 (US). GAILUNAS, Andrea; 1080 Eddy Street, #501, San Francisco, CA 94109 (US). JAGODZINSKA, Barbara; 1485 Kentfield Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). FANG, Lawrence, Y.; 1193 Beach Park Boulevard, Foster City, CA 94404 (US). JOHN, Varghese; 1722 - 18th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). FRESKOS, John, N.; 7572 York, Clayton, MO 63105 (US). PULLEY, Shon, R.; 13850 Kellogg School Road, Hickory Corners, MI 49060 (US). BECK, James, P.; 8351 Canary Lane, Kalamazoo, MI 49009 (US). TENBRINK, Ruth, E.; 5725 DE Avenue, East, Kalamazoo, MI 49004 (US).

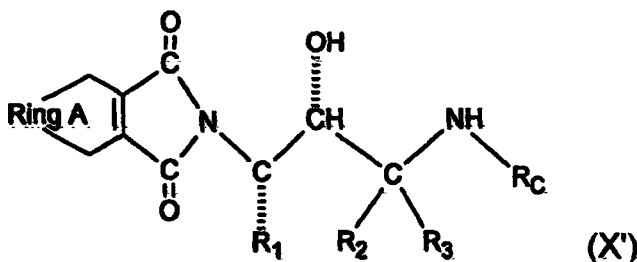
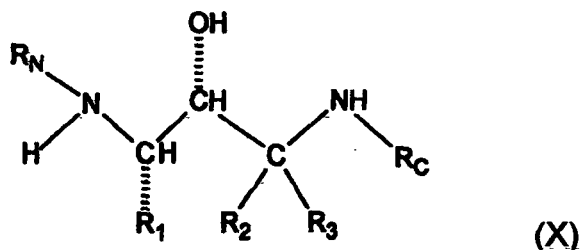
(74) Agent: DAIGNAULT, Ronald, A.; Merchant & Gould
P.C., P.O. Box 2903, Minneapolis, MN 55402-0903 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS TO TREAT ALZHEIMER'S DISEASE

(57) Abstract: The present invention is substituted amines of formula (X) and of formula (X') useful in treating Alzheimer's disease and other similar diseases.



formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, implants and microencapsulated delivery systems, and biodegradable, biocompatible polymers such as collagen, ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, polyorthoesters, polylactic acid, and the like.

5 Methods for preparation of such formulations are known to those skilled in the art.

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those skilled in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

10 Compounds of the invention may be administered enterally or parenterally. When administered orally, compounds of the invention can be administered in usual dosage forms for oral administration as is well known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions, and elixirs. When the
15 solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the compounds of the invention need to be administered only once or twice daily.

The oral dosage forms are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either
20 three or fewer times, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the compounds of the invention be administered in oral dosage form. It is preferred that whatever oral dosage form is used, that it be designed so as to protect the compounds of the invention from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled
25 with small spheres each coated to protect from the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

When administered orally, an administered amount therapeutically effective
to inhibit beta-secretase activity, to inhibit A beta production, to inhibit A beta deposition, or to treat or prevent AD is from about 0.1 mg/day to about 1,000
30 mg/day. It is preferred that the oral dosage is from about 1 mg/day to about 100 mg/day. It is more preferred that the oral dosage is from about 5 mg/day to about 50 mg/day. It is understood that while a patient may be started at one dose, that dose may be varied over time as the patient's condition changes.

g, 31.75 mmole) dissolved in absolute alcohol (500 mL) at -78 degrees C. The reaction mixture is stirred for 0.5 hour and monitored by TLC (ethyl acetate/hexane, 20/80; R_f = 0.2). The mixture is quenched with water (10 mL) and the solvent removed under reduced pressure with heat (not exceeding 30 degrees C) to dryness.

- 5 The solid is partitioned between dichloromethane and water, washed with saline, dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound, TLC (ethyl acetate/hexane, 20/80) R_f = 0.2; MS (MH^+) = 381.2.

10 **EXAMPLE 3** *tert*-Butyl (1S)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2S)-oxiranyl]ethylcarbamate (V)

- tert*-Butyl (1S, 2S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropylcarbamate (IV, EXAMPLE 2) is dissolved in absolute alcohol (150 mL) and ethyl acetate (100 mL) and potassium hydroxide (2.3 g, 34.9 mmole, 1.1eq.) in ethyl alcohol (85%, 5mL) is added at -20 degrees C. The cold bath is then removed and the mixture stirred for 0.5 hour. The reaction is monitored by TLC (ethyl acetate/hexane, 20/80). When the reaction is complete, it is diluted with dichloromethane and extracted, washed with water, saline, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude material is purified by flash chromatography on silica gel to give the title compound, TLC (ethyl acetate/hexane, 20/80) R_f = 0.3; MS (MH^+) = 300.4.

EXAMPLE 4

tert-Butyl (1S, 2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propylcarbamate (VII)

- 25 *tert*-Butyl (1S)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2S)-oxiranyl]ethylcarbamate (V, EXAMPLE 3, 245 mg, 0.82 mmol) is suspended in isopropyl alcohol (6 mL) and 3-methoxybenzylamine (160 microL, 1.22 mmol) is added with stirring at 20-25 degrees C. This mixture is heated to gentle reflux (bath temp 85 degrees C) under nitrogen for 2 hours, whereupon the resulting mixture is concentrated under reduced pressure to give the title compound. The title compound is purified by flash chromatography (2-5% methanol/methylene chloride; gradient elution) to give purified title compound.

EXAMPLE 5 (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophenyl)-1-[(3-methoxybenzyl)amino]-2-butanol trifluoroacetate (VIII)

tert-Butyl (1S, 2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propylcarbamate (VII, EXAMPLE 4, 258 mg, 0.59 mmol) is dissolved in methylene chloride (1 mL) at 20-25 degrees C, and trifluoroacetic acid (1 mL) is added with stirring under nitrogen. The reaction mixture is stirred at 20-25 degrees C for 1 hour, whereupon the reaction mixture is concentrated under reduced pressure to give the title compound. The title compound is used in the next reaction without further purification.

10

EXAMPLE 6 N¹-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-5-methyl-N³,N³-dipropylisophthalamide (X)

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophenyl)-1-[(3-methoxybenzyl)amino]-2-butanol trifluoroacetate salt (VIII, EXAMPLE 5) is dissolved in anhydrous DMF (3 mL) and cooled to 0 degrees C. Triethylamine (500 microliter, 3.6 mmol) and 5-methyl-N, N-dipropylisophthalamic acid (156 mg, 0.59 mmol) are added with stirring. The mixture is warmed to 20-25 degrees C briefly to allow for complete dissolution of the carboxylic acid, before recooling to 0 degrees C. 1-Hydroxybenzotriazole (157 mg, 1.2 mmol) is added with stirring, followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (229 mg, 1.2 mmol). The resulting mixture is stirred at 0 degrees C for 5 minutes, then warmed to 20-25 degrees C for 15 hours. The reaction mixture is then quenched with aqueous citric acid (10%), and the mixture extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated sodium bicarbonate, saline, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the the title compound in crude form. This material is purified by flash chromatography (2-10% methanol/methylene chloride gradient elution) to give purified title compound, MS (ES) MH⁺ = 582.3.

30

EXAMPLES 7-9

Following the general procedure of EXAMPLE 1 and making non critical variations but starting with the protecting group of Column A and using the acid of Column B, the protected compound (III) of Column C is obtained:

Following the general procedures of CHART A as well as PREPARATIONS 1-13, EXAMPLES 1-13, 321-48-579, 597-622 and 624-631 and making non-critical variations and using the appropriate reagents, the substituted amines (X) of EXAMPLES 633-708 are obtained.

5

EXAMPLE	Substituted Amine (X)	MH ⁺ =
633	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3,4-dimethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	580
634	N ¹ -[(1S,2R)-3-[(3-aminobenzyl)amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	567
635	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}octanamide	559
636	N ³ -[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-({1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-N ⁵ ,N ⁵ -dipropyl-3,5-pyridinedicarboxamide	635
637	N ¹ -[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-({1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	648
638	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-(((1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	594
639	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	578
640	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-methylbenzamide	551
641	N ¹ -[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-(1H-isoindol-3-ylamino)propyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	577
642	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-	600

EXAMPLE	Substituted Amine (X)	MH ⁺ =
	methylcyclohexyl]amino}propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	
643	N ¹ ,N ¹ -diallyl-5-chloro-N ³ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]propyl}isophthalamide	597
644	5-chloro-N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]propyl}-N ³ ,N ³ -bis(2-methoxyethyl)isophthalamide	633
645	N ³ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-phenylcyclopentyl)amino]propyl}-N ⁵ ,N ⁵ -dipropyl-3,5-pyridinedicarboxamide	593
646	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	580
647	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-(dimethylamino)benzyl)amino]-2-hydroxypropyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	595
648	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(4,5-dimethyl-2-furyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	570
649	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-phenylcyclopentyl)amino]propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	606
650 	N ¹ -[(1S,2R)-3-(cyclopropylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	502
651	N ¹ -[(1S,2R)-3-[(cyclopropylmethyl)amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	516
652	N ¹ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-N ⁵ ,N ⁵ -dipropylpentanediamide	630
653	N ³ -{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-N ⁵ ,N ⁵ -dipropyl-3,5-	529

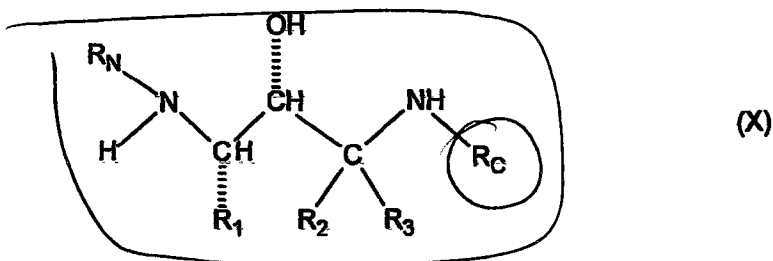
EXAMPLE	Substituted Amine (X)	MH ⁺
709	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-5-ylmethyl)amino]propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	542
710	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	618
711	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	556
712	N ¹ -[(1S,2R)-3-[(2-butyl-4-chloro-1H-imidazol-5-yl)methyl]amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	633
713	N ¹ -[(1S,2R)-3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)methyl]amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	633
714	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	606
715	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	618
716	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(4-oxo-4H-chouromen-3-yl)methyl]amino)propyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	620
717	N ¹ -((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino)-2-hydroxypropyl)-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	662
718	N ¹ -[(1S,2R)-3-([5-cyano-6-(methylsulfanyl)-2-pyridinyl)methyl]amino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-5-methyl-N ³ ,N ³ -dipropylisophthalamide	624
719	[5-([[(2R,3S)-4-(3,5-difluorophenyl)-3-([3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl]amino)-2-	614

8008

808A

WE CLAIM:

1. A substituted amine of formula (X)



5

where R_1 is:

- (I) C_1 - C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_7 alkyl (optionally substituted with C_1 - C_3 alkyl and C_1 - C_3 alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 alkoxy, -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1 - C_6 alkyl, and -OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,
- (II) -CH₂-S(O)₀₋₂-(C_1 - C_6 alkyl),
- (III) -CH₂-CH₂-S(O)₀₋₂-(C_1 - C_6 alkyl),
- (IV) C_2 - C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1 - C_6 alkyl,
- (V) C_2 - C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1 - C_6 alkyl,
- (VI) -(CH₂)_{n1}-(R_{1-aryl}) where n₁ is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalenyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three, or four of the following substituents on the aryl ring:
- (A) C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1 - C_3 alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, and -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 alkoxy,

30

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five -F}),$

(35) $C_3-C_7 \text{ cycloalkyl},$

(36) $C_2-C_6 \text{ alkenyl with one or two double bonds optionally substituted with } C_1-C_3 \text{ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C}\equiv\text{N, -CF}_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or -NR}_{1-a}R_{1-b} \text{ where } R_{1-a} \text{ and } R_{1-b} \text{ are as defined above,}$

(37) $C_2-C_6 \text{ alkynyl with one or two triple bonds optionally substituted with } C_1-C_3 \text{ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C}\equiv\text{N, -CF}_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or -NR}_{1-a}R_{1-b} \text{ where } R_{1-a} \text{ and } R_{1-b} \text{ are as defined above,}$

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2} \text{ where } R_{N-5} \text{ and } R_{N-2} \text{ can be the same or different and are as described above, or}$

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7 \text{ cycloalkyl},$

(B) $-R_{N\text{-heteroaryl}}$ where $R_{N\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group

consisting of:

15

pyridinyl,
pyrimidinyl,
quinolinyl,
benzothienyl,
indolyl,

20

indolinyl,
pyridazinyl,
pyrazinyl,
isoindolyl,

25

isoquinolyl,
quinazolinyl,
quinoxalinyl,
phthalazinyl,

30

imidazolyl,
isoxazolyl,
pyrazolyl,
oxazolyl,
thiazolyl,
indolizinyl,

5 phthalazinyl N-oxide,
 imidazolyl N-oxide,
 isoxazolyl N-oxide,
 oxazolyl N-oxide,
 thiazolyl N-oxide,
 indoliziny N-oxide,
 indazolyl N-oxide,
 benzothiazolyl N-oxide,
 benzimidazolyl N-oxide,
 10 pyrrolyl N-oxide,
 oxadiazolyl N-oxide,
 thiadiazolyl N-oxide,
 triazolyl N-oxide,
 tetrazolyl N-oxide,
 15 benzothiopyranyl S-oxide,
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the $R_{N\text{-heteroaryl}}$ group is bonded by any atom of
 the parent $R_{N\text{-heteroaryl}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the
 $R_{N\text{-heteroaryl}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is
 20 optionally substituted with one, two, three, or four of:

(1) $C_1\text{-}C_6$ alkyl, optionally substituted with one, two or
 three substituents selected from the group consisting of $C_1\text{-}C_3$ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -
 OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1\text{-}C_3$ alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined
 above,

25 (2) -OH,
 (3) $-NO_2$,
 (4) -F, -Cl, -Br, or -I
 (5) $-CO-OH$,
 (6) $-C\equiv N$,

30 (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are
 the same or different and are selected from the group consisting of:

(a) -H,

210
810

(VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ where alkyl is optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of:

- (A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$,
 (B) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$,
 5 (C) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ thioalkoxy}$,
 (D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ where $\text{R}_{\text{N-8}}$ is $-\text{H}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ or $-\text{phenyl}$,
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different and are as defined above,
 10 (F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ where $\text{R}_{\text{N-4}}$ is as defined above,
 (G) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$,
 (H) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different and are as defined above,
 (I) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 15 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ where $\text{R}_{\text{N-8}}$ is as defined above,
 (K) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different and are as defined above,
 (L) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N-4}}$ where $\text{R}_{\text{N-4}}$ is as defined above,
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 20 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ where $\text{R}_{\text{N-8}}$ are the same or different and are as defined above,
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$,
 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,
 25 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,

where R_{C} is:

- (I) $\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ alkyl}$ optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$,
 30 $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$, $-\text{O}-\text{phenyl}$, $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ where $\text{R}_{1-\text{a}}$ and $\text{R}_{1-\text{b}}$ are as defined above, $-\text{OC}=\text{O NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ where $\text{R}_{1-\text{a}}$ and $\text{R}_{1-\text{b}}$ are as defined above, $-\text{S}(=\text{O})_{0-2} \text{R}_{1-\text{a}}$ where $\text{R}_{1-\text{a}}$ is as defined above, $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ where $\text{R}_{1-\text{a}}$ and $\text{R}_{1-\text{b}}$ are as

defined above, $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, and $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) $-(CH_2)_{0-3}(C_3-C_8)$ cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, $-CO-OH$, $-CO-O-(C_1-C_4)$ alkyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}$ where R_{C-x} and R_{C-y} are

$-H$,

C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one or two $-OH$,

C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with one, two, or three of:

$-F$,

$-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl,

C_2-C_6 alkenyl containing one or two double bonds,

C_2-C_6 alkynyl containing one or two triple bonds,

phenyl,

and where R_{C-x} and R_{C-y} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of $-O$, $-S$, $-SO_2$, and $-NR_{N-2}$ and R_{C-aryl} is the same as R_{N-aryl} ;

(IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaryl}$ where $R_{C-heteroaryl}$ is the same as $R_{N-heteroaryl}$ and R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

(V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}-R_{C-aryl}$ where R_{C-aryl} , R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

(VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}-R_{C-heteroaryl}$ where R_{C-aryl} , $R_{C-heteroaryl}$, R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

(VII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaryl}-R_{C-aryl}$ where $R_{C-heteroaryl}$, R_{C-aryl} , R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

(VIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heteroaryl}$ where $R_{C-heteroaryl}$, R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

(IX) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}-R_{C-heterocycle}$ where R_{C-aryl} , R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above, and $R_{C-heterocycle}$ is the same as $R_{N-heterocycle}$,

(X) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heterocycle}$ where $R_{C-heteroaryl}$, $R_{C-heterocycle}$, R_{C-x} and R_{C-y} are as defined above,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO Radicación 05032254
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 055 28
 Folios 023

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US2003/028503
Fecha de Presentación Internal. 10 de Septiembre de 2003.

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

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 274 a 671 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 672 a 690 (como se radicó inicialmente)
 Folios: 784 a 793 Modificado.

Prioridad: Folio 2 (10-09-2002 , US 60/409.453).
 (05-03-2003 , US 60/452.231).
 (01-08-2003 ,US 60/491.757).

Respuesta del solicitante Folio :775 a 782

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 784 a 793.

Objeto de la invención

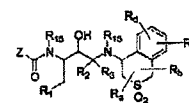
Título de la solicitud: ACETIL 2-HIDROXI-1,3 DIAMINOALCANOS.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de 2-hidroxiopropano

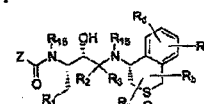
Título de la solicitud: ACETIL 2-HIDROXI-1,3 DIAMINOALCANOS.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de acetil 2-hidroxi-1,3 diaminoalcanos.

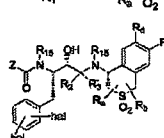
Reivindicaciones 1-6 , 14: Un Compuesto de fórmula A-III



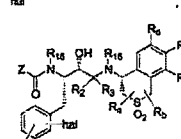
Reivindicaciones 7-9 : Un compuesto de fórmula A-IV



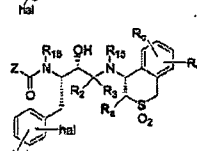
Reivindicación 10 : Un compuesto de fórmula A-V.



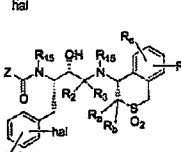
Reivindicación 11 : Un compuesto de fórmula A-VI



Reivindicación 12 : Un compuesto de fórmula A-VII.



Reivindicación 14: Un compuesto de fórmula A-VIII.



Reivindicación 15-18 : Un método para preparar un compuesto de fórmula A-III.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos capaces de inhibir la secretasa beta , útiles en el tratamiento de Alzheimer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de de acetil 2-hidroxi-1,3 diaminoalcanos y sus métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D215/38; C07D311/04; C07D335/04; C07C233/05; A61K31/35;A61K31/38;A61K31/16.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En cuanto a la claridad se encuentra

En la reivindicación 1 :

El radical R1 no se encuentra definido .

813

Para cuando R2 y R3 forman un carbociclo se encuentra que este puede estar sustituido por un grupo NR9, sin embargo al revisar la descripción y específicamente en el folio 314 el grupo correcto sería NR7. Esto mismo se encuentra en las reivindicaciones 2 y 4. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

En la definición para R20 y R22 se encuentran términos como -C1-C6-alquilo, -C3-C7-cicloalquilo, los cuales no se encuentran traducidos de manera correcta. Se debe corregir por alquilo-C1-C6 y cicloalquilo C3-C7-.

Se define el radical R50, pero este radical no se encuentra desglosado como sustituyente de algún grupo.

Se sugiere para cuando se define a R2 y R3 juntos forman un anillo carbociclo eliminar la palabra "inclusive". Lo mismo sugiere para las reivindicaciones 3 y 4.

En la reivindicación 14.

Se encuentran errores como $\square^6$, 21^6 .

Los compuestos numero 7 y 8 del folio 791, no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 (se reclama el grupo benzotiazina).

En la reivindicación 15 se nombra el grupo X, pero este no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1. Se sugiere redactar de la siguiente manera "en donde Z, R1, R2, R3, R15, Ra, Rb, Rc y Rd son definidos en la reivindicación 1".

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 10 de Septiembre de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

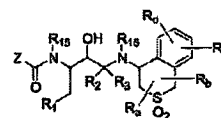
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO04-042905	DERIVADOS DE N,N' SUSTITUIDOS DE 1,3 DIAMINO-2-HIDROXIPROPANO.	10-05-2004 *
D2	WO0202512	COMPOUNDS TO TREAT ALZHEIMER'S DISEASE	10-01-2002

Corresponde a la fecha de prioridad del 08-11-2001.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Para este análisis se tuvo en cuenta la definición del radical R1 dado en la descripción para los compuestos A-III (folio 315), ya que en el actual capítulo reivindicatorio dicho radical no está definido.

Novedad (artículo 16 D486)

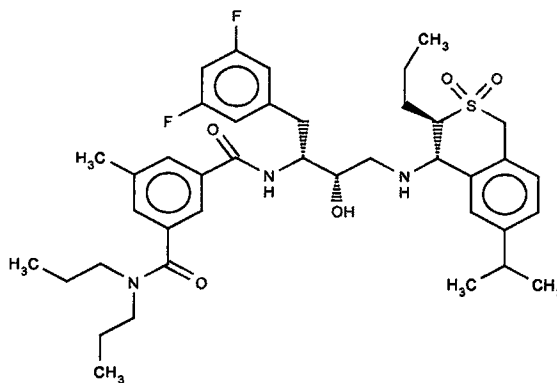


La reivindicación 1 dice: Un Compuesto de fórmula I

Expediente 2005 032254 Segundo Art 45

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra:

Ejemplo 2333

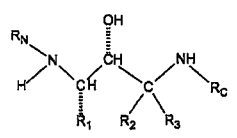


Compuesto 2334

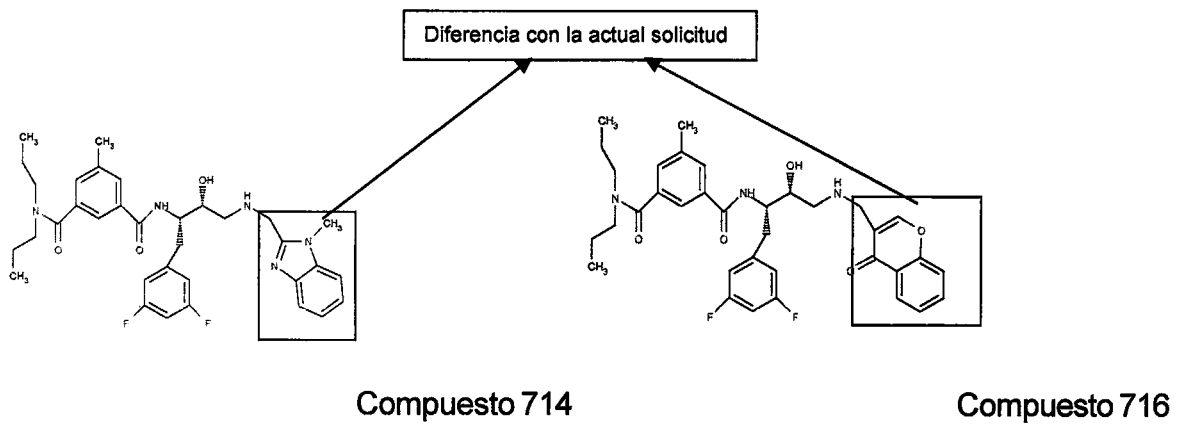
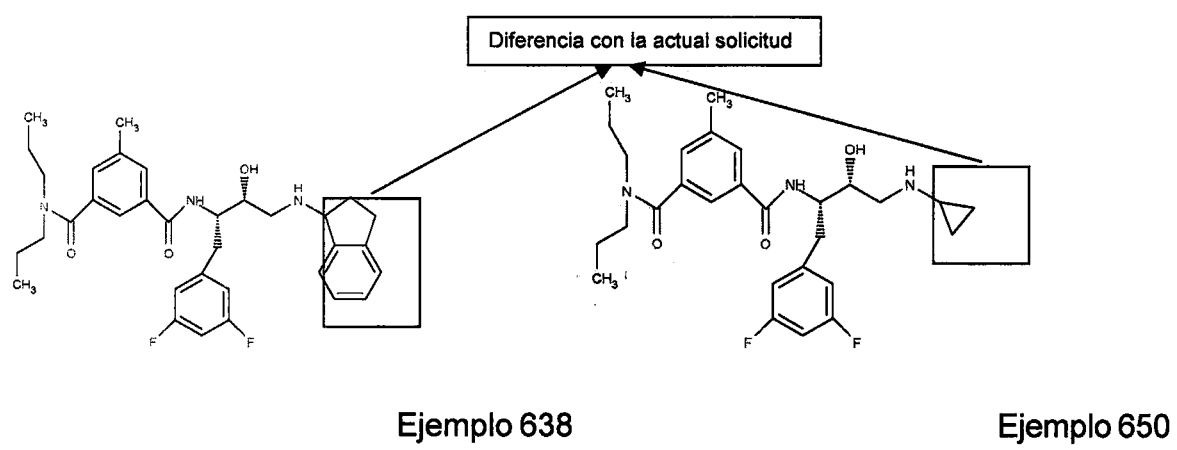
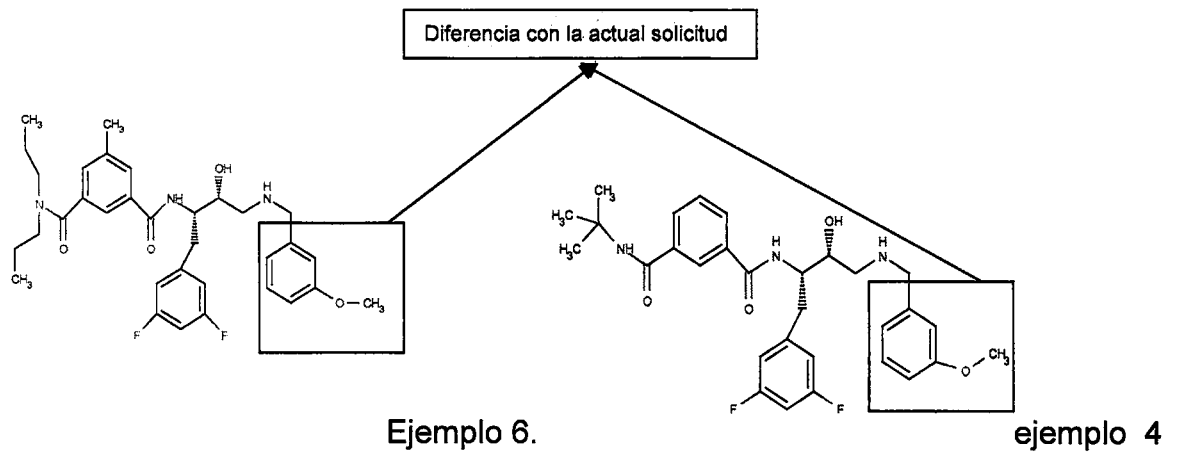
Que D1 ya divulga compuestos específicos (2333,2334,2339-2341 y los compuestos resaltados de los folios 797 a 804) reclamados bajo la fórmula I de la solicitud, tal como expuso anteriormente . En consecuencia, los compuestos reclamados y ya divulgados, no son nuevos.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

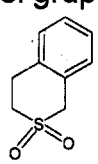
El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folios 805 a 810A) que divulga compuestos derivados de 2-hidroxiopropano de fórmula I



capaces de inhibir la secretasa beta , útiles en el tratamiento de Alzheimer . Si observamos estos ejemplos específicos :



La solicitud se diferencia de D2 en que el grupo amino se encuentra sustituido por



un grupo 2,2, dioxo 1H –isotiocrometilo.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las compuestos reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar una mayor actividad inhibitoria sobre la secretasa beta en comparación con los compuestos del estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados de 2-hidroxipropano caracterizados por ser agentes inhibitorios de la beta secretasa alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

D2 adicionalmente sugiere que el grupo amino puede estar sustituido por un grupo isotiocromenilo 2,2 dióxido (en la reivindicación 1 cuando se define a Rc como $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaril}$ en donde cuando $-(CR_{C-x}R_{C-y})$ es 0 y $R_{C-heteroaril}$ es RN-heteroaril , este se define como un grupo benzotioipiraniolo (isotiocromenilo) .S,S dióxido , Ver folio 808A , página 347, compuesto de fórmula X; folio 810, página 369, línea 27; Folio 810A, página 370, línea 20 numeral IV; Folio 809, página 359, línea 13 y folio 809A, página 362, línea 16)

Si tenemos en cuenta que los compuestos reclamados están sugeridos dentro de la definición de la fórmula Markush de las reivindicaciones 1-11 de D2 , no se puede reconocer un nivel inventivo ya que no hay pruebas que demuestren que la actividad biológica que se reclama sea superior a la ya divulgada en el estado del arte.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D2) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte sustituir al grupo amino con el grupo isotiocromeno 2,2 dióxido reclamado para obtener más compuestos con la misma actividad .

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1- 18 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

- 1. El solicitante manifiesta que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 18 reivindicaciones que no amplían el objeto de la solicitud inicial y en donde se corrigen las objeciones por claridad y concisión.

Se aclara al solicitante que el nuevo capítulo reivindicatorio aunque se ha restringido todavía posee problemas de claridad tal y como se explico anteriormente.

- 2. El solicitante argumenta que el radical Rc en D1 no puede ser un anillo tiocromenilo.

En este punto se le aclara al solicitante que D1 si divulga compuestos específicos que poseen un anillo isotiocromenilo tal y como se observa en el análisis de patentabilidad . Adicionalmente a pesar de que D2 no muestra con ejemplos específicos este grupo , si es sugerido dentro del alcance de la reivindicación 1 como se demostró anteriormente y por lo tanto a falta de evidencia técnica no se puede reconocer a la luz de D2 ninguna ventaja técnica adicional a la ya divulgada en el estado del arte.

Por lo tanto la actual solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.

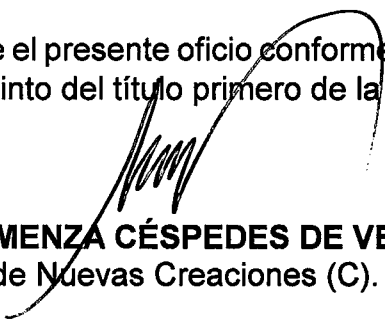
Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO04-042905	1-18	Novedad
D2	WO0202512	1-18	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
30 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1027	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
--	---